UNIVERSITE D'ALGER
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
ANNÉE 1951 N° 84

ACTION DE L'ADRÉNALINE SUR L'ADRÉNALINO-SÉCRÉTION

Travail du Laboratoire de Physiologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie d'Alger
(Professeur J. MALMEJAC)

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 12 Juillet 1951

par

GEORGES NEVERRE

Né le 17 Octobre 1919, à MONTCENIS (Saône-et-Loire)

JURY

MM. MALMEJAC, *Professeur de Physiologie* ..... Président

GIBERTON, *Professeur de Chimie-Biologique et Médicale* .....
KEHL, *Professeur d'Histologie et Embryologie* ..
CHARDON, *Professeur Agrégé de Physiologie* .. } Juges

1951

UNIVERSITE D'ALGER
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
ANNÉE 1951 N° 84

ACTION DE L'ADRÉNALINE SUR L'ADRÉNALINO-SÉCRÉTION

Travail du Laboratoire de Physiologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie d'Alger
(Professeur J. MALMEJAC)

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 12 Juillet 1951

par

GEORGES NEVERRE

Né le 17 Octobre 1919, à MONTCENIS (Saône et Loire)

JURY

MM. MALMEJAC, *Professeur de Physiologie* ..... Président

GIBERTON, *Professeur de Chimie-Biologique et Médicale* .....
KHEL, *Professeur d'Histologie et Embryologie* ..
CHARDON, *Professeur Agrégé de Physiologie* .. } Juges

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM. SARROUY (O. ✻, ⚷ ⚷, I. ✪, O.S.)
Doyens honoraires	LEBLANC (✻, ⚷ I. ✪).
	GILLOT (I. ✪).
	LAFFONT (C. ✻, ⚷, I. ✪, O.S.)
	LEBON (C. ✻, ⚷ I. ✪).
Assesseur	GIBERTON (✻, I. ✪).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. AUBRY (C. ✻, ⚷, I. ✪, O.S.).
Clinique des maladies infectieuses	BENHAMOU (C. ✻, ⚷, I. ✪, O.S.).
Histologie et Embryologie	KEHL (✻, I. ✪).
Chimie biologique et médicale	GIBERTON (✻, I. ✪).
Matière médicale	FOURMENT (O. ✻, I. ✪, M.A.).
Clinique obstétricale et gynécologique	LAFFONT (C. ✻, ⚷, I. ✪, O.S.)
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (C. ✻, ⚷, I. ✪).
Physiologie	MALMEJAC (✻, I. ✪).
Anat. pathol. et oncol. hum. et comparée	MONTPELLIER (✻, I. ✪).
Physique médicale	PORTES (O. ✻, ⚷, I. ✪).
Clinique de dermato-syphiligraphie	HADIDA (⚷, A. ✪).
Anatomie	De RIBET (O. ✻, ⚷, I. ✪).
Clinique médicale et hygiène infantile	SARROUY (O. ✻, ⚷ ⚷, I. ✪, O.S.)
Clinique ophtalmolog. et ophtam. intertrop.	TOULAN (O. ✻, ⚷, I. ✪).
Chimie générale pharmaceutique et toxicologique	GRANGAUD (I. ✪).
Clinique chirurgicale	N...
Thérapeutique chirurgicale	DUBOUCHER (✻, I. ✪).
Hygiène, hydrologie et climatologie	LACROIX (✻, ⚷, I. ✪, O.S.).
Pathologie générale et médicale	RAYNAUD R. (⚷, A. ✪).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOMBARD (✻, ⚷ I. ✪).
Pharmacie	MONNET (I. ✪).
Clinique de neuro-psychiatrie	MANCEAUX (✻, ⚷, A. ✪).
Parasitologie et zoologie médicale	MANDOUL (A. ✪).
Médecine légale et médecine du travail	THIODET (✻, ⚷, I. ✪).
Bactériologie	FABIANI (A. ✪).
Clinique urologique	SABADINI (⚷, I. ✪).
Botanique	ROQUES (I. ✪).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	GIRAUD (✻).
Clinique de phtisiologie	LEVI-VALENSI (✻, ⚷, A. ✪).
Pathologie chirurgicale	N...
Chaire théorique d'accouchement et d'obstétricie sociale	HOUEL (O. ✻, ⚷, I. ✪).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENOIT (✻, ⚷, I. ✪).
CABANES (✻, ⚷, I. ✪).
COURRIER (O. ✻, ⚷, I. ✪).
GILLOT.
LEBLANC (✻, ⚷, I. ✪).

MM. ABOULKER (✻, ⚷, I. ✪).
POROT (✻, I. ✪).
RAYNAUD M. (✻, ⚷, I. ✪).
WEBER (I. ✪).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Physiologie	MM. CHARDON.
Physique médicale	CHECHAN (I. ✪).
Pharmacie	COLLET.

AGREGES

Accouchement	MM. N....
Médecine	BOULARD.
	FABREGOULE.
Pédiatrie	COMBE.
Chirurgie	N...
	LIARAS (A. ✪).
	VERGOZ (✱, ⚕).
Anatomie	BOURGEON (✱, A. ✪, C.S.).
Histologie et Embryologie	N...
Chimie médicale	N...
Anatomie pathologique	LAFFARGUE. (A. O.).
Médecine légale	MICHAUX.
Histoire naturelle pharmaceutique	N...
Oto-rhino-laryngologie	N...
Dermato-Syphiligraphie	N...
Bactériologie	N...
Chimie générale pharmaceutique et toxicologique	N...
Neuro-psychiatrie	SUTTER (✱, ⚕).
Ophtalmologie	LARMANDE.
Odonto-stomatologie	PERI (✱, A. ✪, C.S.).

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES SANS LIMITE DE TEMPS

Obstétrique	MM. JAHIER (A. ✪).
Chirurgie	GOINARD (A. ✪).

AGREGE LIBRE

Physiologie	M. BATTEZ.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A MA FEMME,

A MA FILLE,

A MA MERE,

A MON PERE,

A MES PARENTS.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur J. MALMEJAC

Professeur de Physiologie
à la Faculté de Médecine d'ALGER

Membre correspondant
de l'Académie Nationale de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

Vous m'avez accueilli, il y a cinq ans, dans votre Laboratoire. Depuis, je n'ai cessé de recevoir les conseils et l'aide d'un Maître inlassablement bienveillant. Je voudrais aujourd'hui, s'il était possible, vous dire ma profonde reconnaissance.

Je vous dois le plus clair de mes connaissances en physiologie et ce travail inaugural que je présente est vôtre plus que mien.

Bien mieux, à votre contact, dans le rayonnement de votre enthousiasme, j'ai pu comprendre la grandeur et ressentir l'attrait de la Recherche que vous savez poursuivre avec une si parfaite rigueur scientifique. Aussi bien, mon vœu très sincère est de demeurer longtemps encore, près de vous, attentif à l'enseignement lumineux que vous ne cessez de prodiguer.

Que cette Thèse soit le témoignage bien modeste de ma respectueuse admiration et de ma très profonde gratitude.

A MES JUGES

Monsieur le Professeur A. GIBERTON

Professeur de Chimie Biologique et Médicale
à la Faculté de Médecine d'ALGER
Chevalier de la Légion d'Honneur

qui m'a toujours manifesté une bienveillance particulière. Je suis heureux de pouvoir lui exprimer toute ma respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur R. KEHL

Professeur d'Histologie et Embryologie
à la Faculté de Médecine d'ALGER

dont je ne saurai oublier le lumineux enseignement. Qu'il veuille bien trouver ici un témoignage de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Agrégé G. CHARDON

Maître de Conférences de Physiologie
à la Faculté de Médecine d'ALGER

Vous n'avez cessé, depuis que j'appartiens au Laboratoire de Physiologie, de me faire profiter de votre expérience. Permettez-moi de vous exprimer toute ma reconnaissance et mon respectueux attachement.

A MES CAMARADES

DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE

dont l'aide m'a été précieuse au cours de la réalisation de ce travail. En toute amitié.

MEIS ET AMICIS.

Introduction

L'action exercée par l'adrénaline sur l'adrénalino-sécrétion a déjà suscité de nombreuses discussions ; il s'en faut que les résultats soient tous concordants.

Les modifications de la sécrétion médullo-surrénale ont été étudiées à l'aide de techniques fort différentes, dans des conditions expérimentales très variées, qui ne permettent, le plus souvent, qu'une analyse expérimentale fragmentaire et incomplète. Or, le déterminisme des modifications sécrétoires sous l'influence de l'hormone médullo-surrénale est certainement fort complexe.

Nous avons entrepris une série de recherches sur ce sujet à l'aide de la technique de la « surrénale irriguée in situ *» (J. Malmejac, G. Neverre et A. Gross ; 1949) qui permet une dissociation des mécanismes centraux et périphériques susceptibles d'intervenir : elle autorise ainsi une étude plus précise et plus complète.*

Ce sont les résultats recueillis au cours de notre enquête expérimentale qui font l'objet de ce travail

inaugural, réalisé sous la direction de notre Maître, le Professeur J. MALMEJAC. *Après un bref rappel des différentes méthodes employées jusqu'ici pour explorer la sécrétion médullo-surrénale, nous décrirons la technique que nous avons utilisée et nous préciserons enfin quels sont les différents faits qu'il nous a été permis d'établir.*

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Historique

Le bref exposé auquel nous nous livrons dans ce chapitre est surtout d'ordre technique. Notre but, en résumant l'état de nos connaissances sur l'influence de l'adrénaline sur l'adrénalino-sécrétion, se propose surtout de :

1°) mettre en lumière la diversité des procédés de recherche mis en œuvre ;

2°) montrer que les différentes méthodes utilisées n'autorisent qu'une analyse partielle des mécanismes susceptibles d'intervenir.

I. - LES METHODES UTILISEES.

Nous ne ferons que citer les méthodes colorimétriques utilisées pour caractériser et doser l'adrénaline dans le tissu capsulaire lui-même ou dans le sang. Les réactifs décrits par A. Vulpian (71), P. Mulon (54), J.-E. Abelous, A. Soulié et G. Toujan (1), A. Zanfrognini (72), O. Follin, W.-B. Cannon et W. Denis (20), S. Fraenkel et R. Allers (21), A.-J. Ewins (18), L. Adler (2), acceptables quand il s'agit d'évaluer la quantité

d'adrénaline présente dans le tissu capsulaire, cessent de l'être quand on recherche l'hormone dans les liquides de l'organisme. Toutes ces méthodes manquent en effet de sensibilité et surtout de spécificité.

Par contre, les procédés biologiques restent d'un emploi courant. Ils permettent de reconnaître l'adrénaline aux diverses actions physiologiques qu'elle suscite : hypertension (Elliot T.R.) (16), mydriase (Ehrmann R.) (15), inhibition intestinale (Anitschkow S.W. et Ornatski W.W.) (4), accélération du cœur énervé (J.W. Scott-Macfie) (59), etc... L'étude sur le test choisi des aptitudes fonctionnelles du sang, plus ou moins riche en adrénaline, peut être tentée *in vitro* ou *in vivo*. D'où deux groupes de méthodes :

— les méthodes externes,

— les méthodes internes.

LES METHODES EXTERNES offrent toutes ce point commun d'exiger le prélèvement du sang comme préface de la caractérisation et du dosage de l'adrénaline qu'il peut contenir. Cette récolte du sang est réalisée de plusieurs manières :

— soit par une canule fixée dans le bout lombaire de la veine lombo-surrénale dont on a eu soin de lier l'abouchement cave (E. Gley et A. Quinquaud) (23) ;

— soit par un cathéter introduit dans la veine fémorale et poussé dans la veine cave jusqu'à la

hauteur de l'abouchement des veines surrénales (W.B. Cannon et D. la Paz) (13) ;

— soit enfin, par le procédé de la « pocket cava » (G.N. Stewart et J.M. Rogoff) (60) ; au niveau des glandes surrénales, la veine cave inférieure est transformée, à l'aide de fils et de pinces, en une poche collectrice où s'accumule le sang veineux surrénal. On recueille alors ce sang à l'aide d'une sonde introduite par la veine fémorale.

Obtenu d'une manière ou d'une autre, le sang est mis en présence du test biologique ; on juge de sa teneur en adrénaline par les réactions qu'il déclenche.

LES METHODES INTERNES suppriment le temps préliminaire de l'extravasation sanguine. L'animal choisi est préparé pour révéler lui-même, par les réactions de certains de ses propres appareils énervés (accélération du cœur, vaso-constriction de la patte, du rein ou de la rate, dilatation de la pupille, sécrétion de la glande sous-maxillaire, inhibition intestinale...), l'hyperadrénalinémie que produit éventuellement une agression qui intensifie l'activité sécrétoire des surrénales.

Méthodes externes ou internes sont du reste capables de fournir des renseignements d'ordre quantitatif ; il suffit de rechercher, par comparaison, quelle quantité d'adrénaline détermine, sur le test choisi, *in vitro* ou *in vivo*, les mêmes modifications que celles enregistrées.

Quelle est la valeur respective de ces divers procédés ?.

a) *Les méthodes externes* sont passibles de diverses objections :

— l'extravasation sanguine conduit à des erreurs d'estimation soit par excès, soit par défaut. Si le dosage se fait à partir du sérum on s'expose à prendre les substances vaso-constrictrices, nées au cours de la coagulation, pour de l'adrénaline, alors que celle-ci se détruit *in vitro* dans le sang avec une grande rapidité. Il faut tenir compte de ces modifications survenant au cours des manipulations du sang ;

— les tests biologiques sont de valeur fort inégale. L'intestin exporté, maintenu en survie *in vitro*, présente, par exemple, une sensibilité extrême à l'adrénaline ; mais celle-ci diminue assez rapidement au cours de recherches comparatives successives, ce qui ne laisse pas d'être un inconvénient grave.

b) *Les méthodes internes*, de leur côté, n'échappent pas à la critique :

— au cours d'agressions qui provoquent une hypertension, il est souvent difficile de bien mettre en évidence la participation éventuelle d'une hyperadrénalinémie. C'est ainsi qu'un organe pourtant bon réactif, comme le rein, peut, lorsqu'il vient d'être énervé, se laisser distendre par la poussée hémodynamique qui masque l'effet vaso-constricteur de

l'hormone. Le cas est particulièrement net pour certaines circulations, telle celle cérébrale, qui ont du reste suscité bien des discussions ;

— l'expérience pour être convaincante, doit être poursuivie par comparaison en deux temps, avant et après ablation des glandes surrénales. Mais une intervention importante sépare alors les deux phases de la recherche ;

— dans certains cas, un résultat positif peut être dû à de simples augmentations du régime circulatoire, à une redistribution sanguine, sans augmentation réelle de la sécrétion d'adrénaline. Stewart et Rogoff qui se sont livrés à de pertinentes discussions à ce sujet, incriminent comme causes perturbatrices : a) l'élévation de la pression artérielle qui intensifie le débit sanguin dans les organes (surtout s'ils sont énervés) et, partant, accroît l'apport d'adrénaline sans que la quantité de la substance dans le sang ait varié ; b) la vaso-constriction splanchnique, directe ou réflexe, qui ralentit le courant sanguin dans la veine cave et qui exagère, en conséquence, la concentration de l'adrénaline.

On pourrait à la rigueur, éliminer l'influence éventuelle de ces changements circulatoires en opérant sur des animaux (chats) dont les sous-clavières, les carotides, les rénales, l'aorte abdominale, la veine cave inférieure sont liées. Mais si cette réduction du champ circulatoire entrave l'intervention des phénomènes de « redistribution sanguine » ce ne peut être

qu'en élevant de manière anormale et constante la concentration de l'adrénaline, puisque les surrénales déversent leur produit dans un moindre volume de sang.

Toutes ces méthodes, utilisées avec prudence, peuvent pourtant renseigner directement ou indirectement, sur la valeur de l'activité sécrétoire de la médullo-surrénale au cours d'agressions diverses ; elles sont néanmoins d'un emploi peu pratique si, comme nous nous le proposons, nous voulons étudier les modifications de l'adrénalino-sécrétion sous l'action de l'hormone même de la médullo-surrénale : il est impossible en effet, de faire le départ entre ce qu'il faut imputer dans les effets produits, à l'hormone injectée ou à celle éventuellement sécrétée par la glande surrénale. Nous verrons du reste que la mise en évidence des modifications de la sécrétion enregistrées exige des techniques très précises.

A ce propos, la technique de l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire entre deux chiens de A. Tournade et M. Chabrol (63) mérite une place spéciale parmi les méthodes de mesure de la sécrétion adrénalinique : aujourd'hui classique, elle offre des possibilités de recherches fort intéressantes. Nous en rappellerons ici le principe :

Deux chiens sont choralosés. Chez le chien B (donneur), une région surrénale (droite ou gauche) est abordée par une longue incision dorso-lombaire. La veine lombo-surrénale est dénudée avec précaution en amont et en aval de la glande (abouchement

cave de la veine surrénale. Par son extrémité lombaire, cette veine est anastomosée avec la veine jugulaire externe d'un chien A (transfusé-réactif). L'abouchement cave de la veine surrénale est alors lié : ainsi, dans le segment veineux artificiel surrénalo-jugulaire, trait d'union entre les deux animaux, le cours du sang se dirige désormais de B vers A : le transfusé-réactif est ainsi le témoin de l'activité de la médullo-surrénale du chien B dont il reçoit le sang efférent surrénal.

L'opération précédente réalisée, tout agression qui, infligée au chien B, suscite une modification de l'activité sécrétoire surrénale, s'objective à l'état pur chez le chien A chez lequel on peut choisir comme test le niveau de pression artérielle par exemple et les variations de volume d'un organe comme la rate. « Nous ne pouvons mettre en doute, écrit A. Tournade, que l'adrénalinémie du transfusé ne reproduise exactement celle qu'eut présenté le donneur avant toute mutilation spoliatrice, pourvu qu'elle présente finalement le même taux de dilution ». Pour atteindre ce but, deux conditions suffisent :

— le transfusé est décapsulé et n'offre, en circulation, d'autre adrénaline que celle qu'il reçoit ;

— le transfusé pèse deux fois moins que le donneur, afin de répartir dans moitié moins de sang, la sécrétion qu'il tient d'une seule glande.

Les avantages du procédé sont considérables. L'anastomose effectuée, l'opérateur n'intervient que

pour déclencher les excitations dont il soupçonne et veut vérifier l'action adrénalino-sécrétoire. Sous ses yeux les divers phénomènes révélateurs de l'action de l'hormone se déroulent, fixés par la méthode autographique : élévation de la pression artérielle, ralentissement du rythme cardiaque, réduction du volume du rein, de la rate, diminution du tonus intestinal... Ce sont là autant de courbes qui expriment de façon concordante, la durée, l'intensité de la sécrétion surrénale, jugée à ses effets. Il est même facile de préciser quelles sont les quantités de substance active mise en jeu. Lorsqu'une agression portée chez le donneur B a suscité chez le transfusé A des manifestations diverses (cardio-vasculaires notamment), on recherche quelle quantité d'une solution d'adrénaline à 1/100.000e il faut injecter dans la jugulaire de ce chien A pour obtenir de lui les mêmes réactions : on peut conclure de l'identité d'effets à l'égalité des doses d'adrénaline injectée et sécrétée.

Il est indéniable que cette méthode a permis une étude fort intéressante de l'adrénalino-sécrétion par les multiples avantages qu'elle offre sur celles précédemment décrites. Son intérêt n'est plus à discuter ; elle est du reste couramment utilisée aujourd'hui. On peut d'ailleurs la rendre plus sensible encore en utilisant, comme le font H. Hermann et ses collaborateurs (26) un chien transfusé-réactif A qui a subi, quelques heures avant l'expérience, une destruction de sa moelle dorso-lombaire.

*
**

Malgré l'immense perfectionnement apporté par cette technique de l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire à l'étude de la sécrétion de la médullo-surrénale, divers aspects à son sujet restent insuffisamment précisés.

— Toute modification de la pression artérielle du chien B retentit *directement* sur la vascularisation de la glande. C'est ainsi qu'au cours d'agressions qui provoquent une forte hypotension chez B (cas du choc anaphylactique par exemple, injection d'histamine...), l'irrigation de la glande peut être insuffisante pour que s'effectue l'entraînement de l'hormone pourtant sécrétée. On peut ainsi prendre pour une « réduction de l'adrénalino-sécrétion » ce qui relève, en fait, d'une simple incidence hémodynamique.

— L'intervention centrale, *nerveuse*, par le système adrénalino-sécréteur, ne peut être mise en évidence que s'il n'existe aucune action *directe*, périphérique. Le cas est fréquent en matière de pharmacodynamie. Comment juger de l'action centrale d'un poison si son influence est manifeste après énervation de la glande ?

— L'étude d'une influence périphérique n'est possible qu'autant que la glande est énervée, ce qui, en matière d'adrénalino-sécrétion, bouleverse l'activité de la surrénale.

Il y a incontestablement intérêt à dissocier les influences nerveuses centrales de celles directes, pé-

riphériques, à étudier isolément les actions sécrétrices réelles dégagées de contingences hémodynamiques. Nous montrerons ultérieurement comment nous y sommes parvenus.

C'est dans le but de répondre à certaines de ces objections que des tentatives diverses d'irrigation de surrénales ont été faites.

Nous rappelons les techniques de B.A. Houssay et E.A. Molinelli (31) qui, après ligature des veines lombo-capsulaires en dehors des surrénales, éviscèrent l'animal, extirpent en bloc l'aorte, la veine cave, les surrénales et les plexus coeliaques et unissent le bout inférieur de l'aorte à la carotide et celui de la veine cave à la jugulaire d'un chien perfuseur.

L. Dumont (14) transplante des reins et des surrénales au cou d'un animal donneur en s'inspirant de la technique des reins au cou de L. Brull (10). Les reins sont alors exclus et les surrénales appendues à l'aorte et à la veine cave restent les seuls organes transplantés.

Bennati, Gautrelet et Halpern (7) ont essayé d'irriguer « in situ » une surrénale au moyen de la technique dite de Vallagnosc. Mais en fait, les tentatives furent infructueuses, l'isolement de la glande étant incomplet et son irrigation si réduite qu'elle se limite au 1/10 à 1/4 de la substance médullaire totale. Ces mêmes auteurs ont imaginé une seconde technique dans laquelle ils anastomosent la carotide du perfuseur, par l'intermédiaire

de l'artère rénale, avec l'aorte abdominale du chien perfusé, la voie de retour étant assurée par les veines surrénale et jugulaire. Certes, dans ces deux techniques, l'innervation splanchnique de la capsule peut être intégralement conservée, mais l'isolement vasculaire est incomplet ; de plus, le chien perfuseur remplit en même temps le rôle de transfusé-réactif. Une analyse rigoureuse des effets d'une agression sur l'adrénalino-sécrétion reste donc impossible.

Dans certains cas les surrénales sont exportées et perfusées.

— Anitschkow et Kusnetzow (3) intercalent des surrénales, appendues à l'aorte et à la veine cave sur une préparation « cœur-poumons » de Starling.

— Kazutoki Takenaga (32) et Schkawera et Kusnetsow (58) perfusent des surrénales isolées au moyen de sérum artificiel de Ringer-Locke ;

— S'inspirant des méthodes précédentes, Feldberg (19) chez le chat et Bułbring, Burn et de Elio (12) chez le chien, irriguent la glande surrénale exportée avec un mélange de sang hépariné et de sérum artificiel de Ringer, grâce à une pompe de Dale-Schuster.

Ces dernières techniques présentent l'avantage de laisser l'expérimentateur complètement maître des conditions physiques et chimiques d'irrigation. Mais elles obligent à utiliser, soit du sang rendu incoagulable, soit, ce qui est plus grave pour bien des recherches, des solutions salines artificielles dont l'in-

fluence perturbatrice n'est certainement pas négligeable. Par ailleurs, ces glandes sont fatalement énervées. Or le fonctionnement de la médullo-surrénale est normalement réglé par le système nerveux sympathique ; il est donc profondément troublé et seules les agressions agissant directement sur la cellule sécrétrice peuvent être encore étudiées. Par contre, toutes celles susceptibles de modifier à la périphérie l'influence nerveuse échappent à l'expérimentateur.

⁂

Ce simple rappel, très schématique, des principales techniques utilisées pour étudier l'adrénalino-sécrétion nous en montre la diversité. Dans leur ensemble elles permettent une analyse fragmentaire des différents mécanismes par lesquels une agression peut agir sur l'adrénalino-sécrétion. Il n'est donc pas étonnant, qu'en ce qui concerne l'action de l'adrénaline sur l'adrénalino-sécrétion les résultats fournis par ces différentes méthodes soient bien souvent divergents et parfois même contradictoires.

II. - LES FAITS ETABLIS.

Les recherches se proposant d'établir quelle influence l'adrénaline exerce sur l'adrénalino-sécrétion, quoique peu nombreuses conduisent à des résultats, *a priori*, difficilement conciliables.

α) **L'adrénaline intensifie l'adrénalino-sécrétion :**

V.V. Sawitch et A.V. Tonkikh (56) les premiers, à notre connaissance tout au moins, apportent des résultats favorables à cette conception. Notons que les expériences réalisées pour étayer cette opinion sont discutables. Pourtant, E.S. Schafer (57) dans un exposé général paru en 1924, s'exprime en ces termes : « On a constaté que l'apport intravasculaire d'adrénaline stimule la médullo-surrénale si bien que le sang efférent contient alors une plus grande quantité d'autacoïde que normalement ». Kasutoki Takenaga (31) conclut, au cours d'expériences de perfusion de la surrénale, qu'il semble y avoir, non seulement un entraînement de l'adrénaline préformée, mais réelle formation d'adrénaline par la capsule surrénale. Plus récemment, B.A. Houssay et E.A. Molinelli (29 et 30) jugeant de l'adrénalino-sécrétion par la méthode de l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire, obtiennent une décharge d'adrénaline par injection *directe* d'adrénaline dans la médullaire surrénale. Enfin, récemment, E. Bulbring, J.H. Burn et F.J. Elio (12) expérimentant sur la surrénale de chien isolée et perfusée, constatent que la quantité d'adrénaline libérée par excitation du nerf splanchnique, dépend de la quantité d'adrénaline présente dans le sang de perfusion et probablement aussi de la quantité initialement présente dans la glande. Quand il y a peu d'adrénaline dans le sang artériel (0,16 γ par cm3, l'excitation du splanchnique provoque seulement une

petite décharge de la médullo-surrénale (2 γ/minute/mgr.). Quand la quantité d'adrénaline contenue dans le sang artériel est augmentée (0,63 γ par cm3, la décharge due à l'excitation du splanchnique augmente nettement (7 γ/minute/mgr de glande). Cependant, au delà d'un certain optimum d'adrénaline contenue dans le sang artériel, la décharge se réduit et est finalement abolie.

Notons que P. Trendelenburg (70), discutant sous une forme très générale du problème ainsi posé, estimait que si l'adrénaline déjà introduite dans la circulation déterminait la mobilisation de nouvelles quantités d'hormone, l'adrénalino-sécrétion se poursuivrait automatiquement sans autre limite possible que l'épuisement complet de la glande. C'est là un point de vue sur lequel nous reviendrons.

b) **L'adrénaline est sans effet sur l'adrénalino-sécrétion :**

C'est là la conclusion tirée de leurs expériences par N.C. Borberg (8), T.R. Elliott (16)), Kuriyama Shigenobu (33). Pour ces auteurs, un apport exogène d'adrénaline n'augmente pas la teneur des surrénales en cette hormone. Signalons que les méthodes d'appréciation de la richesse des glandes en adrénaline sont d'ailleurs d'une précision discutable. Un tel examen ne permet pas du reste de juger avec exactitude de la valeur de l'activité sécrétoire de la glande.

c) **L'adrénaline réduit l'adrénalino-sécrétion :**

Des expériences plus précises, réalisées à l'aide de la technique de l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire, ont conduit B.A. Houssay et E.A. Molinelli (1925) (28) et A. Tournade et M. Chabrol (63) à démontrer que l'adrénaline, injectée brusquement et à dose nettement hypertensive par voie endo-veineuse, exerce une action frénatrice sur l'activité de la médullo-surrénale : la pression artérielle baisse et la rate se dilate chez le chien transfusé-réactif A dans le temps même où le chien donneur B, qui a reçu l'adrénaline, présente un état aigu d'hypertension. Pour ces auteurs, c'est l'hypertension ainsi provoquée qui suscite la réaction mise en évidence : elle s'inscrit dans le cadre des régulations cardio-vasculaires des mécanismes de lutte contre l'hypertension.

J. Malmejac, V. Donnet et E. Desanti (1935) (47-48), utilisant la même méthode, décrivent pourtant une réduction de l'adrénalino-sécrétion lors d'injections continues d'adrénaline qui ne modifient que fort peu le niveau de pression du chien donneur B. Ces résultats devaient conduire ces auteurs à imaginer qu'une action chimique de l'hormone devait pouvoir s'exercer sur le système adrénalino-sécréteur. Ils ont montré, en particulier, que les récepteurs sino-carotidiens, représentent l'un des points d'action de l'hormone. Si chez un chien donneur B un sinus carotidien est vasculairement isolé et perfusé, sous pression constante, avec du Ringer-Locke,

l'adjonction d'adrénaline à ce dernier, réduit l'adrénalino-sécrétion. Les doses d'adrénaline utilisées sont très faibles et n'entraînent pas de modification appréciable de la valeur de la pression artérielle de ce chien donneur B.

Il apparaît que la réduction de l'adrénalino-sécrétion suscitée par un apport de l'hormone puisse résulter d'une véritable auto-régulation, indépendante des variations de la pression artérielle. Elle se manifeste pour de très faibles doses d'adrénaline agissant directement sur un sinus carotidien. A forte dose, l'adrénaline appliquée directement sur un sinus carotidien provoque néanmoins, comme C. Heymans et ses collaborateurs viennent de le démontrer, une diminution du tonus vaso-constricteur d'origine centrale et une hypotension.

*
**

Une telle ubiquité dans les résultats rapportés en ce qui concerne l'influence éventuelle de l'adrénaline sur l'adrénalino-sécrétion ne peut s'expliquer que par la complexité du phénomène, la diversité des techniques utilisées et des conditions expérimentales. Enervation ou non de la surrénale, niveau de pression d'irrigation et ses variations, influences centrales ou périphériques, nature du liquide d'irrigation, constituent autant de facteurs susceptibles de modifier le résultat global. L'analyse expérimentale réalisée dans le but de fixer le déterminisme exact

de l'influence de l'adrénaline sur l'adrénalino-sécrétion doit tenir compte de ces divers facteurs.

Tel est le cas avec la technique de la surrénale irriguée « in situ » que nous utilisons couramment aujourd'hui au Laboratoire de Physiologie, de la Faculté de Médecine d'Alger, et dont nous allons donner une vue schématique.

CHAPITRE II

RECHERCHES EXPERIMENTALES

Recherches expérimentales

A) TECHNIQUE DE LA SURRENALE IRRIGUEE « IN SITU »

La technique que nous avons mise au point avec notre Maître (51) permet de dissocier les facteurs centraux et périphériques qui interviennent dans l'action de l'adrénaline sur l'adrénalino-sécrétion et de mettre les premiers en évidence à l'état pur.

Pour juger de la valeur de la sécrétion de la glande surrénale, nous utilisons toujours, d'une manière générale, la méthode de l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire de A. Tournade et M. Chabrol (64). Mais la glande dont nous étudions le fonctionnement se trouve appartenir à deux animaux : par son système nerveux à son légitime propriétaire (chien B, selon la coutume) et par son irrigation à un chien perfuseur P (fig. 1).

Voici quels sont les temps principaux de la technique utilisée. Trois chiens chloralosés sont utilisés : deux de poids identiques (le futur donneur B

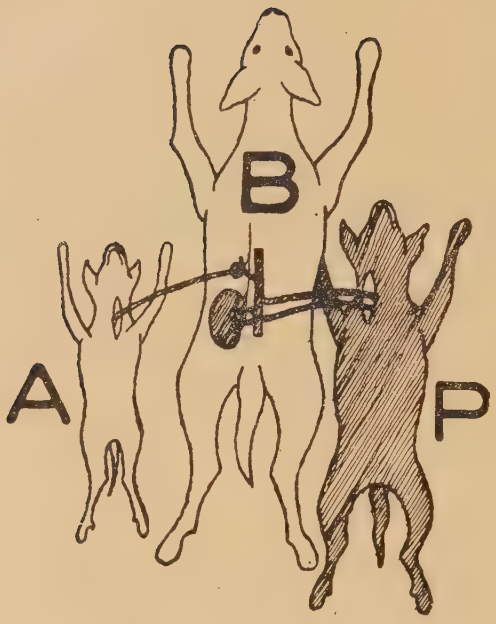

Fig. 1.

SCHEMA DE L'EXPERIENCE DE SURRENALE ET DE REIN IRRIGUES « IN SITU »

Le chien B cède le sang efférent de sa surrénale gauche au chien transfusé réactif A (anastomose veineuse surrénalo-jugulaire de A. TOURNADE et M. CHABROL). Cette surrénale et le rein homolatéral dont l'innervation a été soigneusement respectée, sont irrigués sur place par un troisième congénère perfuseur P.

et le perfuseur P) et un d'un poids moitié moindre (le transfusé-réacif A).

Le chien A est décapsulé et l'on prépare sa jugulaire droite qui recevra le sang efférent de la glande surrénale gauche de B lors de la réalisation de l'anastomose. De plus, on enregistrera sa pression carotidienne et les variations de volume de sa rate, organe particulièrement sensible aux variations du taux d'adrénaline en circulation (A. Tournade et M. Chabrol, 1924) (65).

On isole, chez l'animal perfuseur P, la carotide et la jugulaire externe droites qui serviront à la perfusion de la surrénale de B. Les canules de Payr (dont le diamètre est choisi en fonction du calibre des vaisseaux rénaux de B) sont fixées sur la jugulaire externe et sur la carotide. Cette artère est disséquée jusqu'au sinus carotidien et sectionnée juste au-dessous de sa bifurcation. On a soin de respecter et de dégager l'artère thyroïdienne sur la plus grande longueur possible. Cette branche servira pour réaliser éventuellement les injections endo-veineuses d'adrénaline dont on recherche l'influence locale sur la surrénale irriguée. De plus, on prépare une fémorale qui servira à l'inscription de la pression artérielle du perfuseur.

C'est chez le chien donneur B que porte l'essentiel de la préparation :

1°) La région surrénale gauche est découverte par voie lombaire, selon la méthode classique, pour

réaliser une anastomose surrénalo-jugulaire. Après ligature des vaisseaux de la paroi, la région réno-surrénalienne est abordée. La veine lombo-surrénale est repérée et liée le plus loin possible de la surrénale. Immédiatement après, on lie l'artère lombaire, prolongement de l'artère surrénale, ainsi que de fines branches artérielles (provenant des artères diaphragmatiques et de leurs anastomoses) qui abordent la glande par son pôle supérieur.

Au cours de ces différentes manœuvres on a soin de bien repérer le nerf grand splanchnique et d'éviter de le tirailler ou de le traumatiser.

Le rein gauche est à son tour préparé. On lie les vaisseaux capsulaires ainsi que ceux qui cheminent le long de l'uretère et la veine spermatique. On repère ensuite l'aorte abdominale à hauteur de l'artère rénale gauche et on la lie juste au-dessous de ce vaisseau.

2°) La région surrénale droite est alors abordée à son tour, toujours par voie lombaire, et les différents temps opératoires sont exécutés de ce côté, dans l'ordre suivant :

a) Ablation de la surrénale droite, après ligature de la veine et de l'artère lombo-surrénale gauche.

b) Extirpation du rein droit après ligature des vaisseaux du pédicule. L'artère rénale est conservée aussi longue que possible : c'est grâce à son extrémité aortique que sera ultérieurement réalisée l'irrigation.

c) Préparation des vaisseaux veineux et surrénaux gauches. En tirant sur la veine cave, on repère l'abouchement cave de la veine lombo-surrénale gauche. Un fil est passé dessous : il ne sera lié qu'après réalisation de l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire. Un fil est aussi passé sous l'abouchement cave de la veine rénale gauche.

d) Ligature des vaisseaux aortiques. L'aorte abdominale est alors attirée par traction sur l'artère rénale droite ; on recherche successivement de bas en haut, les deux artères lombaires et les deux artères diaphragmatiques qui sont liées. Cette manœuvre est quelquefois gênée par la présence de quelques chylifères qui doivent être aussi liés au passage. Un lac est ensuite passé sous la partie haute de l'aorte abdominale, juste au-dessous du point d'émergence de l'artère mésentérique supérieure. La ligature ultérieure, en ce point, permettra l'isolement du tronçon d'aorte qui irrigue le rein et la surrénale gauches (fig. 2).

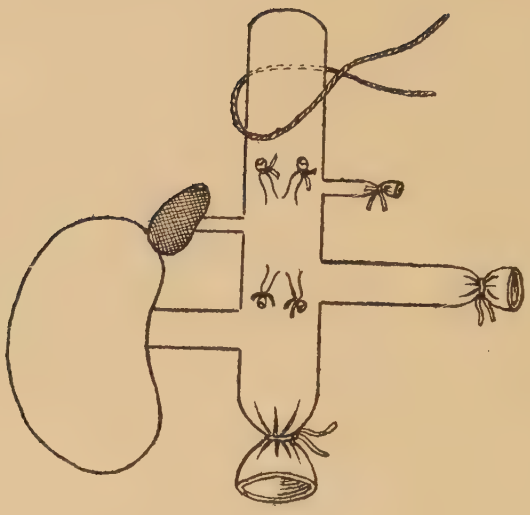

Fig. 2.

TECHNIQUE DE LA SURRENALE
ET DU REIN IRRIGUÉS « IN SITU »

Préparation des vaisseaux artériels de la région surrénorénale du chien B. On a réalisé l'ablation du rein et de la surrénale du côté droit. Les vaisseaux rénaux et surrénaux droits, ainsi que les artères diaphragmatiques et lombaires ont été liés. L'aorte abdominale a été transformée en cul-de-sac par ligature au-dessous de l'artère rénale gauche. Un lac est passé sous l'aorte, au-dessous de l'origine de l'artère mésentérique supérieure, et ne sera lié qu'au moment où la perfusion par le chien P sera réalisée.

Le chien perfuseur P est alors placé à droite, parallèlement au chien donneur B ; sa carotide est anastomosée avec le bout aortique de l'artère rénale droite de B ; on la maintient pincée. Tout est ainsi préparé pour réaliser ultérieurement l'irrigation de la zone réno-surrénale gauche de B.

Du côté gauche le rein est placé dans un oncographe et l'anastomose surrénalo-jugulaire est réalisée selon la technique classique. On s'assure par le simple pincement de cette anastomose que la surrénale fonctionne normalement (fig. 4 - tracé 10h).

L'irrigation « in situ » par le chien P est alors rapidement réalisée de la façon suivante :

— on lie l'aorte de B juste au-dessous du point où naît l'artère mésentérique inférieure grâce au fil préparé, disposé à cet endroit ;

— on anastomose la veine jugulaire de P avec l'extrémité rénale de la veine rénale gauche de B que l'on attire grâce au fil passé dessous au moment de la préparation de la région gauche ;

— la pince placée sur la carotide anastomotique de P est alors levée.

A partir de ce moment la glande surrénale gauche du chien donneur B est irriguée « in situ » par le chien perfuseur P et la partie isolée est ainsi normalement vascularisée (fig. 3).

L'anémie de la glande, consécutive à l'arrêt de la circulation entre le moment où l'on lie l'aorte et celui où l'on enlève la pince posée sur la carotide anastomotique n'excède pas une à deux minutes.

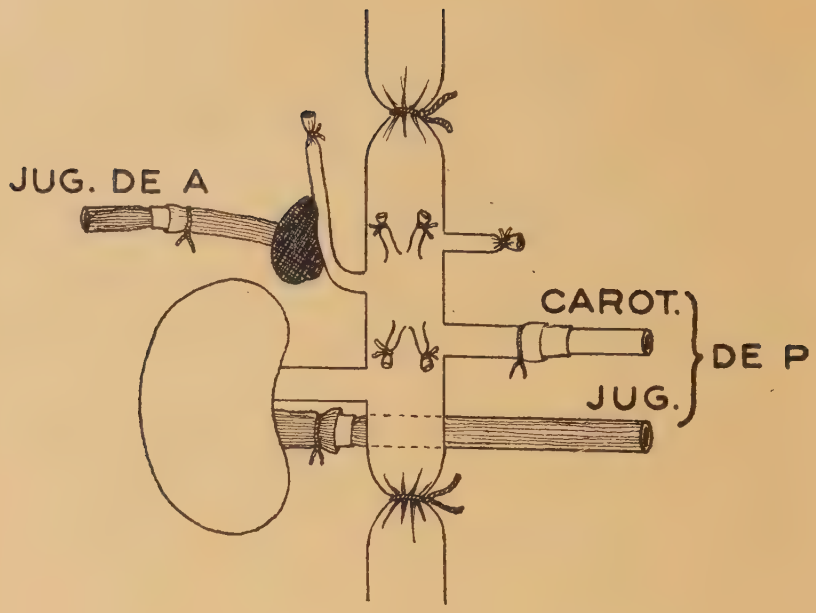

Fig. 3.

TECHNIQUE DE LA SURRENALE ET DU REIN IRRIGUES « IN SITU »

A la fin de la préparation, la vascularisation de la région surréno-rénale gauche du chien B est ainsi réalisée par le tronçon d'aorte du chien B, isolé entre deux ligatures. Le bout aortique de l'artère rénale droite est anastomosé avec la carotide primitive droite du chien perfuseur P. La circulation de retour est assurée par une anastomose directe de la veine rénale gauche (bout rénal) avec une jugulaire du chien P. Seul le sang qui a traversé la surrénale irriguée est déversé chez le chien transfusé réactif A. Surrénale et rein appartiennent donc simultanément à deux chiens : par leur innervation à leur légitime propriétaire B ; par leur circulation, au congénère perfuseur P.

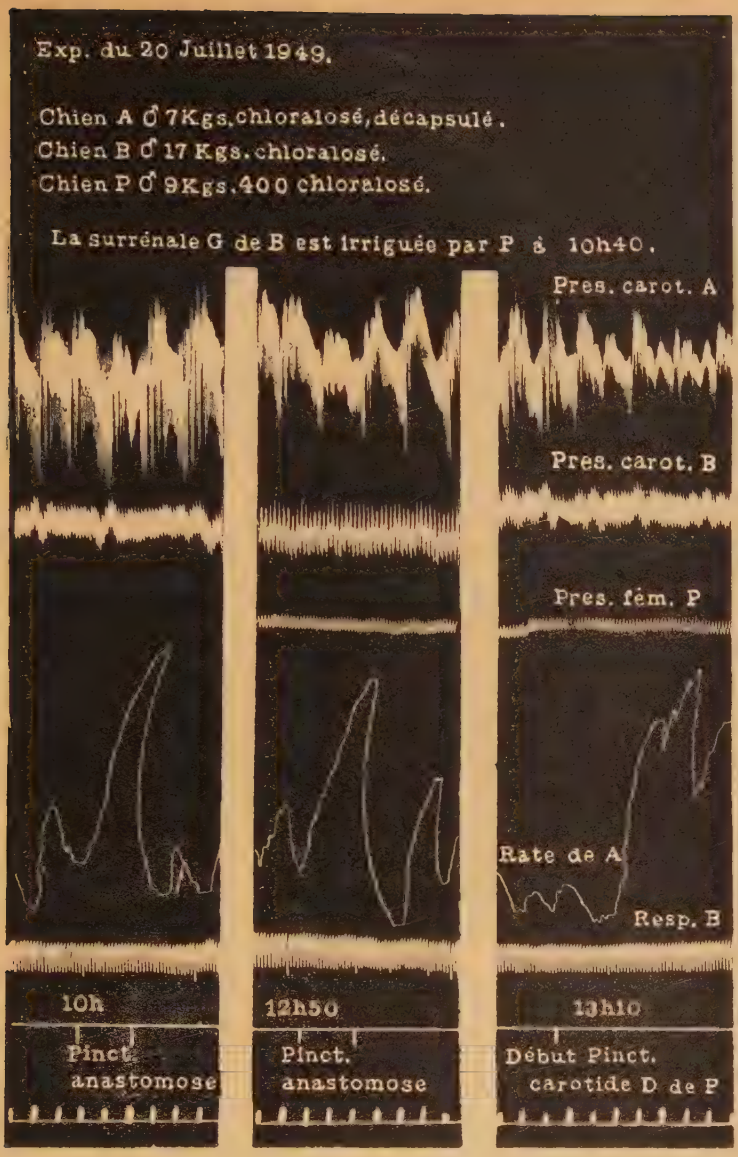

Fig. 4.

EXPERIENCE DE SURRENALE IRRIGUEE « IN SITU »

Une anastomose veineuse surrénalo-jugulaire est réalisée, à gauche, entre les chien B (donneur) et A (transfusé-réactif). A 10 heures, le pincement de l'anastomose pendant 30 secondes entraîne une forte dilatation de la rate et une brève baisse de la pression artérielle chez A. A 12 h. 50, soit 2 heures, 10 minutes après le début de l'irrigation « in situ » de la glande surrénale par le chien perfuseur P, le pincement de l'anastomose entraîne les mêmes effets. A 13 h. 10, l'artère carotide anastomotique du chien P, qui assure l'irrigation sur place de la surrénale gauche de B, est pincée : l'apport d'adrénaline chez le transfusé-réactif A est interrompu ainsi qu'en témoignent la dilatation de sa rate et l'accélération cardiaque.

L'expérience montre qu'elle n'a aucune conséquence sur le fonctionnement ultérieur de la surrénale irriguée. On peut du reste l'éviter complètement en plaçant provisoirement une pince sur l'artère rénale gauche, pendant la réalisation de l'anastomose entre la veine jugulaire de P et la veine rénale gauche de B : on peut ainsi enlever la pince placée sur la carotide anastomotique, au moment où on lie la partie supérieure de l'aorte de B.

Cette technique comporte l'irrigation de la surrénale et aussi *celle du rein homolatéral*, ceci dans un double but :

— éviter que le tronçon d'aorte ne constitue un cul-de-sac fort important pour un débit de glande surrénale relativement faible ;

— disposer d'un rein irrigué « in situ », ce qui permet d'étudier simultanément, sur *le même animal*, les réactions d'origine centrale vaso-motrices et celles adrénalino-sécrétrices.

Si aucune faute opératoire n'a été commise, la glande irriguée « in situ » *conserve toutes ses aptitudes fonctionnelles normales* (1).

(1) Une parenthèse mérite d'être ouverte ici au sujet de certains incidents pouvant survenir au moment où l'irrigation de la surrénale isolée est établie. Il s'agit des chocs déclenchés par incompatibilité sanguine s'objectivant chez le transfusé-réactif A par une baisse transitoire de la pression artérielle. De tels troubles peuvent avoir l'une des deux origines suivantes :

1° Choc par apport de sang de P dans la circulation de A (donc incompatibilité entre P et A).

Un nouveau pincement de l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire entraîne les effets classiques chez le chien transfusé-réactif A. Ils sont même généralement plus accusés qu'avant l'irrigation « in situ » (voir p. 45). Plusieurs heures après le début de l'expérience on peut s'assurer que le pincement est toujours efficace (fig. 4, tracé 12h 50) et que l'arrêt de l'irrigation de la surrénale par pincement de l'artère anastomotique de P supprime tout apport d'adrénaline chez le transfusé-réactif A (fig. 4, tracé 13h 10).

L'innervation de la glande irriguée a été complètement respectée : les agressions portées chez le chien donneur B, quand elles influencent directement ou indirectement le fonctionnement des centres adrénalino-sécréteurs, modifient la sécrétion d'adrénaline de cette glande.

Après plusieurs heures, l'excitation du bout périphérique du nerf splanchnique gauche, sectionné, entraîne les effets classiques sur la glande surrénale correspondante et sur les vaisseaux du rein homolatéral.

2° Dysfonctionnement passager par choc local de la médullo-surrénale de B, brusquement irriguée par le chien P (incompatibilité entre P et B).

Ces accidents gênants (car ils demandent en général plus d'une heure pour se corriger) peuvent d'ailleurs être évités en pratiquant à l'avance des échanges de sang (10 à 20 cc) entre les chiens P et A et P et B (J. Malmejac et G. Neverre - Surrénale irriguée et incompatibilité sanguine - C. R. Soc. Biol., 1950, 144, 526/528).

On peut vérifier, par quelques épreuves simples, que l'isolement « vasculaire » de la région surrénalo-rénale gauche « irriguée » a été bien réalisé :

— Une injection endo-veineuse d'adrénaline chez le chien B ne doit pas entraîner de constriction des vaisseaux du rein « irrigué ».

— Le pincement de l'artère anastomotique doit faire cesser aussitôt toute irrigation de la glande, donc tout passage d'adrénaline chez A.

— Une injection intra-veineuse de nicotine chez le chien B ne produit plus après section des nerfs de la surrénale gauche, aucune hyper-adrénalino-sécrétion.

— Une fois les animaux sacrifiés, on injecte une solution de bleu de méthylène vers la surrénale, par l'artère anastomotique : la glande est entièrement colorée, le bleu ressort aussitôt par la veine surrénale et la veine rénale, sans diffuser hors de la région réno-surrénale irriguée.

Ainsi, toute agression portée chez le chien B ne peut retentir sur la sécrétion de la glande irriguée « in situ » sous pression constante, que par *mécanisme nerveux pur* ; l'action périphérique, *directe* sur la glande surrénale à *innervation intacte*, est, par contre, mise en évidence en agissant sur le chien P ou en introduisant les produits à éprouver dans l'artère carotide anastomotique par l'artère thyroïdienne conservée à cet effet. Quant à l'action sur la glande énervée, elle est facile à étudier, soit après section

des nerfs, grand et petits splanchniques, soit, ce qui est plus sûr, après la mort du chien B. Il reste en effet à ce moment là, une glande surrénale « au cou » du chien P.

Cette technique permet donc de dissocier avec certitude les mécanismes centraux nerveux et périphériques (humoraux ou autres) susceptibles de modifier la sécrétion d'une glande surrénale qui, par ses nerfs, appartient toujours à son légitime propriétaire (le chien donneur B) alors qu'elle dépend, par sa vascularisation, d'un congénère perfuseur P.

Un hémorhéomètre de petite taille construit par nos soins est intercalé sur l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire. Il permet de mesurer d'une manière continue les variations du débit veineux surrénal tout en enregistrant les réactions cardio-vasculaires chez le transfusé-réactif A.

Cet appareil, inspiré de celui utilisé par R. Gayet et M. Guillaumie (22), est composé ssentiellement d'un tube de verre en forme de T traversé par un tronçon de veine jugulaire tendu entre deux bouchons sur des canules de Payr (fig. 5). Ce tronçon de veine est intercalé sur le cours de l'anastomose veineuse réalisée entre les chiens B et A. La troisième branche du tube est reliée à une seringue et le tout est rempli d'huile de paraffine. Ce dispositif fait office de pompe aspirante et foulante. Si on a soin de pincer alternativement lors de l'aspiration, la jugulaire externe du transfusé-réactif A et, lors du refoulement, la veine lombo-surrénale du

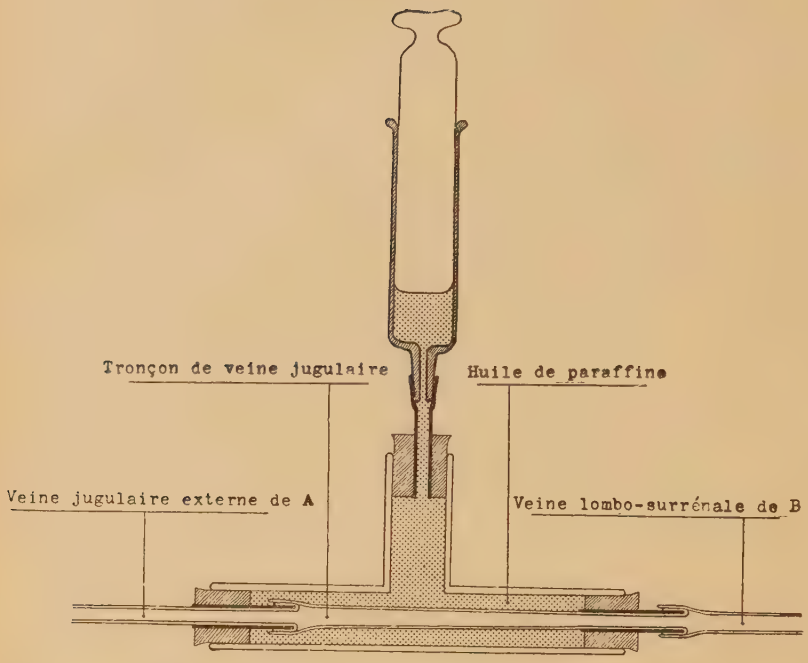

Fig. 5.

HEMORHEOMETRE AUTOMATIQUE

Principe de l'appareil intercalé sur le cours de l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire et permettant de mesurer les variations du débit veineux surrénal, sans interrompre le passage du sang de la surrénale de B, vers la jugulaire de A.

Ce dispositif fait office de pompe aspirante et foulante si, en même temps que l'on manœuvre le piston de la seringue, l'on a soin de pincer alternativement, lors de l'aspiration, la jugulaire externe du transfusé-réactif A, et lors du refoulement, la veine lombo-surrénale du chien donneur B.

donneur B, la mesure de la quantité d'huile de paraffine qui a rempli la seringue correspond à la quantité de sang qui est passé dans l'anastomose. L'aspiration se fait à une vitesse telle que jamais la veine lombo-surrénale ne se trouve collabée ni distendue. Le refoulement, au contraire, doit être assez rapidement exécuté. A chaque va-et-vient du piston correspond ainsi un certain volume de sang débité. Il suffira d'inscrire le nombre de va-et-vient exécutés dans chacune des minutes successives pour connaître le débit en fonction du temps. L'expérience montre qu'en utilisant une seringue de 1 à 2 cm3 seulement les effets des pulsations ainsi créées ne se manifestent chez le transfusé qu'autant que le débit est très ralenti ; quand l'irrigation de la glande est normale, on obtient les mêmes résultats qu'avant l'interposition du rhéomètre lorsque le courant sanguin est continu.

Nous avons mis au point un appareillage, basé sur ce principe, qui rend toutes les manœuvres automatiques (55) (fig. 6). La pression veineuse suffit à remplir la seringue, la résistance offerte par le piston P étant contrebalancé par un ressort R dont la tension est réglable.

Lorsque la seringue est remplie, un contact électrique X met un moteur M en marche et celui-ci, par le jeu d'une bielle-manivelle b, repousse rapidement le piston. Lorsque celui-ci arrive à bout de course et que la bielle est revenue à sa position de départ, une came c1 disposée sur l'axe du moteur,

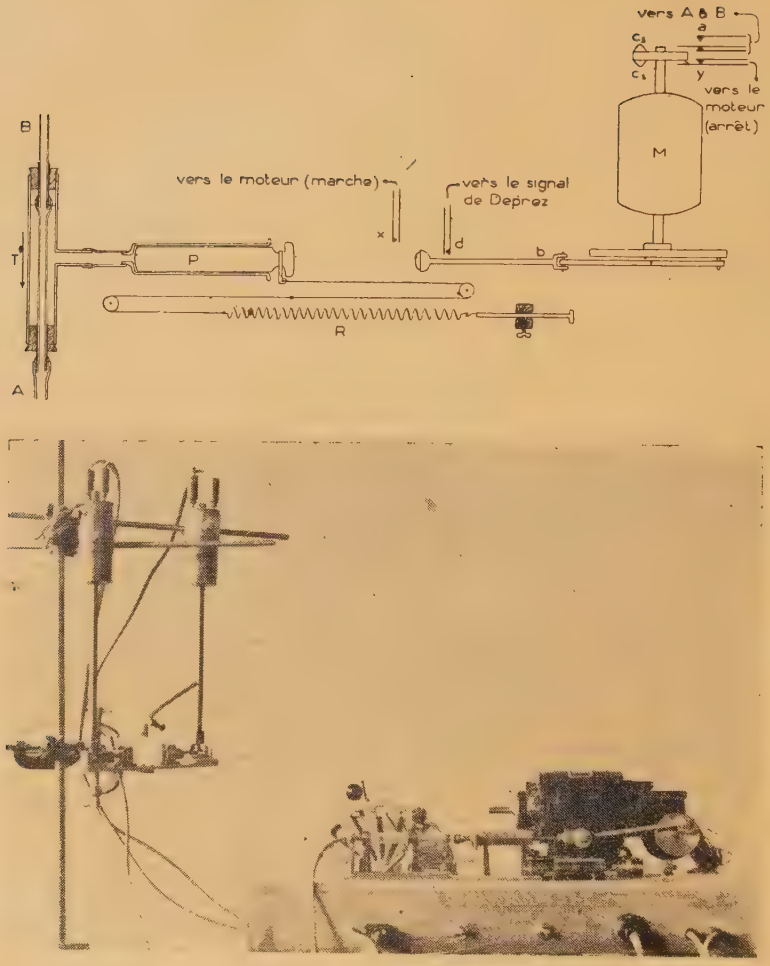

Fig. 6.

HEMORHEOMETRE AUTOMATIQUE

Vue d'ensemble de l'appareil et (au-dessus) schéma de son organisation.

coupe le courant alimentant celui-ci. Dans le même temps, une deuxième came c2, en relation avec deux électro-aimants par le contact a, actionne à point nommé et alternativement deux pinces A et B disposées en amont et en aval du segment de veine qui se trouve dans le tube en T. Chaque pulsion du piston ferme en d un circuit d'excitation sur un signal électro-magnétique de Desprez : la cadence du débit s'inscrit.

Deux éléments peuvent varier à la demande de l'expérimentateur :

— la vitesse du moteur grâce à l'utilisation d'un rhéostat ;

— la course utile du piston, donc la quantité de sang circulant mesurée à chaque coup de pompe.

Un tel appareil, réalisable à peu de frais au laboratoire, permet d'une façon automatique et continue, l'étude du débit veineux de la surrénale, sans interrompre le cours de l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire. C'est grâce à lui que nous avons pu étudier simultanément la sécrétion et le débit vasculaire, donc la vaso-motricité de la glande irriguée « in situ ».

B) ENQUETE EXPERIMENTALE.

Les résultats acquis jusqu'ici en ce qui concerne l'influence exercée par l'adrénaline sur la sécrétion surrénale de cette hormone, sont, nous l'avons vu (v.p. 29) discordants, sinon contradictoires. La diversité même des techniques mises en œuvre, les différences dans les conditions expérimentales expliquent un tel état de chose. Seule une analyse aussi précise que possible, réalisée comparativement avec la même technique, doit permettre une étude objective. Le procédé de la « *surrénale irriguée in situ* » dont nous venons de rappeler le schéma, offre à l'expérimentateur de nombreuses possibilités d'analyse puisqu'elle permet de dissocier les différents mécanismes efficients : action directe, glandulaire locale, influence de l'élévation de la pression artérielle sur l'irrigation de la glande et sa sécrétion, mise en jeu réflexe du système adrénalino-sécréteur.

Nous allons pouvoir rapporter et discuter ici les différents résultats obtenus en les groupant sous les rubriques que nous avons adoptées dans notre bref exposé historique.

1°) **Réduction de l'adrénalino-sécrétion par injection endo-veineuse d'adrénaline :**

C'est là le fait établi par B.A. Houssay et E.A. Molinelli (1925) (28) et par A. Tournade et M. Chabrol (1926) (66) à l'aide de leur technique de l'anastomose veineuse surrénalo-jugu-

laire entre deux chiens. Il est facile de le vérifier. L'injection endo-veineuse de un à deux dixièmes de milligramme d'adrénaline dans les veines d'un chien donneur B provoque une hypotension et une dilatation de la rate chez le chien transfusé-réactif A. C'est ce que nous vérifions régulièrement dans la première partie de nos expériences de « *glande surrénale irriguée in situ* ». Dans un premier temps, en effet, avant de faire la perfusion sur place de la glande, nous réalisons une anastomose veineuse entre la veine surrénale gauche du chien donneur B et la veine jugulaire gauche du transfusé-réactif A ; nous nous assurons toujours, par l'épreuve du pincement, avant de passer à l'irrigation *in situ* que la glande fonctionne normalement.

A ce stade de l'expérience, l'effet réducteur déclenché par injection d'adrénaline au chien B est de *courte durée* et de *peu d'intensité* : la réduction de l'adrénalino-sécrétion qui est indiscutable, est peu importante. C'est là un point sur lequel nous reviendrons.

Rappelons, dès maintenant, la possibilité d'une cause d'erreur susceptible de se produire quand la pression artérielle du chien donneur B est anormalement basse : la remontée brutale de la pression artérielle sous l'effet de l'hormone vaso-constrictrice peut alors être l'origine d'un véritable lavage glandulaire ; il y a, de ce fait, entraînement momentané du produit de sécrétion médullo-surrénale donnant le change pour une hypersécrétion. « Le même effet

s'observe d'ailleurs après toute intervention propre à corriger momentanément l'état de dépression cardio-vasculaire, par exemple par simple injection intra-veineuse de sérum salé », écrit A. TOURNADE. Un tel résultat ne constitue donc qu'un artefact. Nous verrons d'ailleurs (p. 70) que son déterminisme est plus complexe encore.

Une conclusion se dégage : lorsque la pression artérielle du chien B est normale, *c'est toujours une réduction de l'adrénalino-sécrétion qui s'objective chez le chien transfusé-réactif A après injection d'adrénaline au chien B.*

Cet effet réducteur exercé sur l'adrénalino-sécrétion peut être troublé par les influences hémodynamiques périphériques (très relatives) ou centrales. Par ailleurs l'adrénaline exerce, nous allons le voir (p. 69) une action directe, périphérique, favorisant l'adrénalino-sécrétion. C'est à ce propos que la technique de la « surrénale irriguée *in situ* » permet d'étudier l'effet réducteur nerveux réflexe à l'état pur, indépendamment de toute influence périphérique.

L'expérience montre que les effets réducteurs de l'adrénalino-sécrétion déclenchés par injection endo-veineuse d'adrénaline sont beaucoup plus accusés quand la glande est irriguée sous pression constante et ne reçoit pas d'adrénaline. Voici, à titre d'exemple, un protocole d'expérience sur le sujet :

EXPERIENCE DU 23 NOVEMBRE 1949

« Surrénale irriguée *in situ* »

Chien B, mâle, 12,400 K., chloralosé, décapsulé à droite,

Chien A, mâle, 6,600 K. chloralosé, décapsulé,

Chien P, mâle, 10,200 K., chloralosé.

— 15 h. — Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire entre B et A. La glande gauche du chien B déverse son sang chez le chien transfusé-réactif A.

15 h. 40. — Pincement de l'anastomose pendant une minute : la pression artérielle baisse et la rate se dilate chez le chien A.

— 15 h. 50. — Injection endo-veineuse chez B de 1/10 de mgr. d'adrénaline : hypertension chez cet animal et réduction de l'activité adrénalinogène de sa surrénale gauche ; la pression artérielle baisse et la rate se dilate chez A. Cet effet réducteur est d'ailleurs peu important : sa durée n'excède pas une minute (fig. 7). Il est comparable à ceux publiés par A. Tournade et M. Chabrol.

— 16 h. 08. — La surrénale gauche du chien B, qui déverse son sang chez le transfusé-réactif A, *est perfusée sur place par le chien P.*

— 16 h. 35. — Pincement de l'anastomose pendant une minute. Les effets observés chez le transfusé-réactif sont plus accusés qu'à 15 h. 40 (nous discutons page 97 des raisons d'une telle différence).

— 16 h. 45. — Injection endo-veineuse chez B de 1/10 de mgr. d'adrénaline.

L'hypertension déclenchée chez B est sensiblement égale à celle observée à 15 h. 50, avant l'irrigation *in situ* de la surrénale. Par contre, les effets réducteurs de l'adrénalino-sécrétion *sont beaucoup plus accusés et plus prolongés.* Il faut attendre cinq à six minutes pour que la spléno-dilatation se corrige (fig. 8).

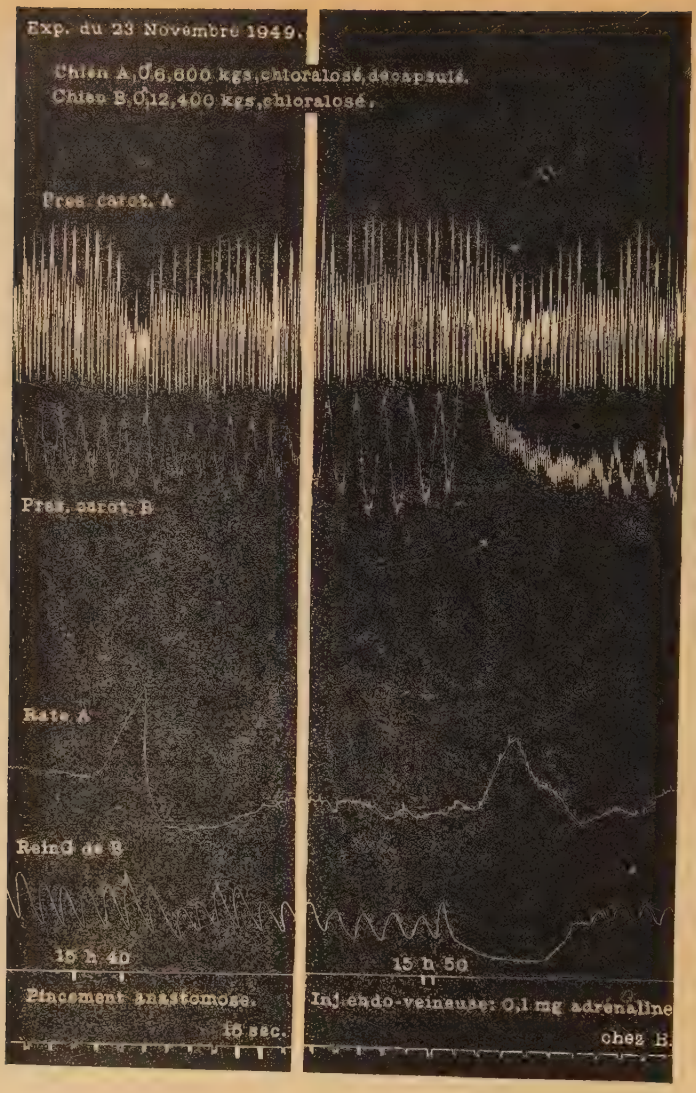

Fig. 7.

EXPERIENCE DE SURRENALE ET DE REIN IRRIGUES « IN SITU »

Dans une première partie, seule l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire est réalisée après préparation de l'aorte pour constitution ultérieure du cul-de-sac (voir texte p.). La glande surrénale gauche du chien B déverse son sang efférent dans la circulation du chien transfusé-réactif A. A 15 h. 40, un pincement de l'anastomose surrénalo-jugulaire pendant 30 secondes, entraîne les effets classiques d'hypotension et de spléno-dilatation chez le chien A.

A 15 h. 50, l'injection endo-veineuse chez le chien donneur B. de 0,1 mgr. d'adrénaline provoque une brève réduction de l'activité adrénalino-sécrétrice. La pression artérielle du chien transfusé-réactif A s'infléchit et sa rate présente une courte phase d'augmentation de volume d'une durée de une minute environ.

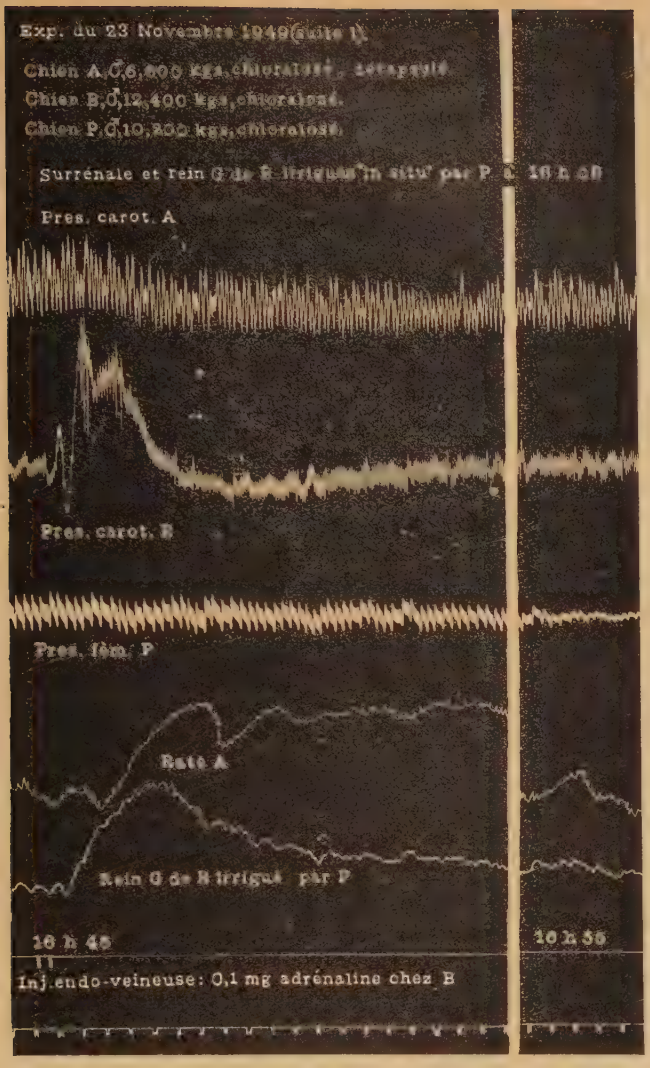

Fig. 8.

EXPERIENCE DE SURRENALE ET DE REIN IRRIGUES « IN SITU »

(Suite de l'expérience fig. 7.)

La surrénale gauche du chien B qui déverse son sang chez le transfusé-réactif A est irriguée sur place par le chien perfuseur P (ainsi que le rein homolatéral) depuis 16 h. 08. A 16 h. 45, une injection endo-veineuse d'adrénaline, identique à celle pratiquée à 15 h. 50 (fig. 7) est réalisée chez B. La réduction de l'adrénalino-sécrétion observée est plus intense et beaucoup plus prolongée (d'une durée d'environ 5 minutes). Le rein irrigué entre en vasodilatation.

Notons, dès maintenant, qu'un tel résultat est constant quand la glande est perfusée sur place : l'effet adrénalino-sécrétoire réducteur, provoqué par injection d'adrénaline est toujours beaucoup plus important que celui observé avant l'irrigation *in situ*.

Une double conclusion s'impose :

— L'adrénaline provoque toujours, par mécanisme central réflexe, une réduction *constante*, *importante* et *prolongée* de l'adrénalino-sécrétion.

— L'action périphérique glandulaire directe de l'hormone (ou secondaire à ses effets) contrarie l'action réflexe centrale.

C'est ce que montre nettement l'expérience réalisée après élimination de l'action glandulaire de l'hormone : l'influence réductrice d'origine centrale semble *renforcée*. Elle se manifeste, en fait, à *l'état pur* et prend alors toute sa valeur réelle, n'étant plus contrariée par une action périphérique dont nous discuterons le déterminisme.

*
**

Avant d'aborder cet aspect particulier, envisageons brièvement par quels mécanismes la réduction de l'adrénalino-sécrétion d'origine centrale est sollicitée à entrer en jeu.

Il n'est pas douteux que les mécanismes régulateurs de la pression artérielle tiennent ici une place de premier plan : c'est à leur entrée en jeu que

A. Tournade et M. Chabrol (60) imputent les résultats réducteurs de l'adrénalino-sécrétion qu'ils ont décrits. Un fait est certain : après section des quatre nerfs dépresseurs connus, l'injection endoveineuse d'adrénaline ne provoque plus de réduction de l'adrénalino-sécrétion ou n'entraîne qu'un effet extrêmement réduit. Celui-ci passe souvent inaperçu.

C. Heymans (27), dès 1929, a attiré l'attention sur la possibilité de processus régulateurs réflexes indépendants de ceux classiques connus. « La section bilatérale des nerfs intercarotidiens de Hering et des nerfs aortiques de Cyon supprime-t-elle toute régulation vaso-motrice réflexe ? N'y a-t-il pas d'autres zones réflexogènes et vaso-sensibles à la pression ? » Et cet auteur, au moyen de la technique de l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire de A. Tournade et M. Chabrol, après avoir confirmé l'importance du rôle des zones vaso-sensibles précitées dans la régulation réflexe de l'adrénalino-sécrétion en rapport avec la pression artérielle, démontre, d'autre part, que même après énervation des zones vaso-sensibles et réflexogènes des sinus carotidiens et de l'aorte, l'hyper ou l'hypotension artérielle générale chez le chien donneur déclenche encore des réflexes d'inhibition ou de stimulation de l'adrénalino-sécrétion. Et C. Heymans interprète ce résultat comme dû à l'existence, en dehors des zones réflexogènes principales sino-carotidiennes et cardio-aortiques, de zones vaso-sensibles et réflexo-

gènes moins importantes dont il faut encore déterminer la localisation.

L'existence de zones réflexogènes vasculaires, sensibles aux variations de pression, autres que celles sinusiennes et aortiques, semble aujourd'hui bien démontrée. Mais leur intervention se manifeste *pour de fortes modifications de pression artérielle.* L'influence vaso-motrice sur un rein par exemple, paraît du reste se produire à des seuils moins élevés que pour celle adrénalino-sécrétrice. C'est ce que montre l'expérience suivante :

EXPERIENCE DU 2 FEVRIER 1950

« Surrénale irriguée *in situ* » (fig. 9)

Chien A, mâle, 7,500 K., chloralosé, décapsulé,

Chien B, mâle, 14 K., chloralosé, décapsulé à droite,

Chien P, mâle, 13 K., chloralosé.

— 16 h. 45. — Anastomose veineuse surrénalo-jugulaire entre les chiens B et A réalisée.

— 17 h. 10. — La surrénale de B est irriguée par le chien P.

— 17 h. 21. — Injection intra-veineuse de 1/10 de mgr. d'adrénaline dans la saphène du chien B ; une réduction de l'adrénalino-sécrétion qui s'objective sur le tracé par une dilatation de la rate de A et par une baisse de sa pression artérielle qui passe de 15 à 13 cm Hg se produit. Ces phénomènes ont une durée de 4 minutes environ.

— Entre 17 h. 40 et 17 h. 55 — on pratique la section des deux nerfs vagues et des deux nerfs de Hering de B.

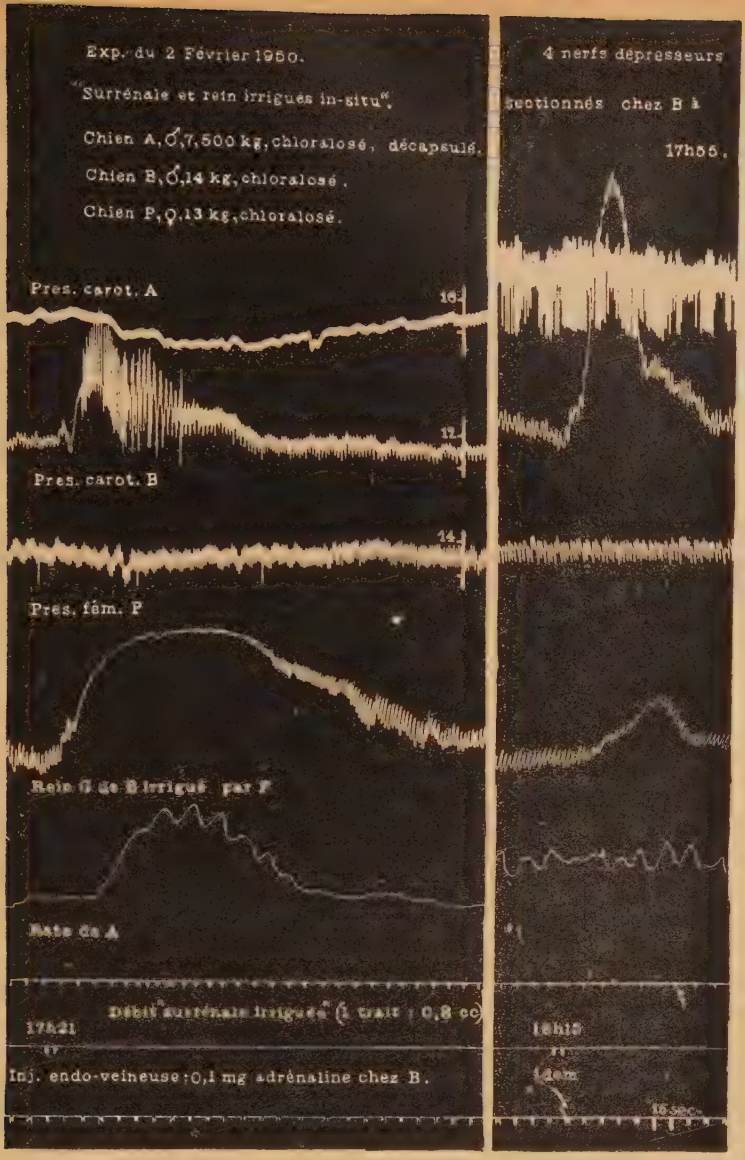

Fig. 9.

EXPERIENCE DE SURRENALE ET DE REIN IRRIGUES « IN SITU »

Une injection endo-veineuse de 0,1 mgr. d'adrénaline est pratiquée à 17 h. 21 chez le chien B dont la glande surrénale gauche est irriguée « in situ » par le chien perfuseur P ; cette glande réduit son adrénalino-sécrétion, ainsi qu'en témoignent la baisse de la pression artérielle et la dilatation de la rate chez le chien transfusé-réactif A. A 17 h. 55 on pratique la section des 4 nerfs dépresseurs (de HERING et de CYON-LUDWIG) chez B. Une injection d'adrénaline, identique à la précédente, est réalisée à 18 h. 15. Elle ne provoque plus de modification de l'adrénalino-sécrétion appréciable, bien que le rein présente une brève phase de dilatation.

— 18 h. 15. — Nouvelle injection endo-veineuse de 1/10 de mgr d'adrénaline dans la saphène de B ; elle provoque chez cet animal une hypertension beaucoup plus considérable que précédemment et n'entraîne pourtant pas de réduction appréciable de l'adrénalino-sécrétion. Il y a néanmoins une vaso-dilatation réflexe du rein.

Des expériences récentes de J. Malmejac et G. Chardon (1951) (37) permettent de localiser une telle zone vaso-sensible dans la région aortique qui s'étend de l'artère mésentérique (exclue) à l'artère rénale gauche (incluse). Mais si l'expérience poursuivie à l'aide d'une technique de plexus solaire et glande surrénale irrigués *in situ* (J. Malmejac, A. Gross et G. Neverre, 1951) (49) permet d'étudier à l'état pur les réactions vaso-motrices du rein, elle n'autorise pas, par contre, de préciser ce qui se passe en ce qui concerne l'adrénalino-sécrétion, la dissociation entre effets réflexes et directs, glandulaires, n'étant pas réalisée dans ces conditions expérimentales.

La poussée hypertensive, consécutive à l'injection d'adrénaline, représente incontestablement une cause importante de réduction de l'adrénalino-sécrétion. Elle n'est pourtant pas exclusive : des actions chimiques peuvent aussi s'exercer. On les met plus nettement en évidence en ayant recours à des injections lentes et continues d'adrénaline.

A. Baudoin, H. Benard, J. Lewin et J. Sallet (6) réalisant de telles injections chez le chien, observent les variations de la pression artérielle. Ils voient celle-ci s'élever de une à deux minutes après le début de l'injection. Malgré la régularité de l'injection ils assistent au bout d'un certain temps à un léger fléchissement parallèle de la maxima et de la minima et pensent qu'il faut faire intervenir une diminution compensatrice de la sécrétion d'adrénaline par la surrénale, diminution qui n'est opérante qu'avec un certain retardement.

De leur côté, J. Malmejac, V. Donnet et E. Desanti (47) ont montré qu'une injection intraveineuse continue d'une faible dose d'adrénaline (0,05 mgr/Kg/Heure) réalisée chez le chien chloralosé, entraîne une élévation du taux du sucre dans le sang dont le maximum, atteint en une demi-heure, est bientôt suivi d'un retour progressif à la normale. Cette « correction » est réalisée grâce à deux mécanismes : hyperinsulinémie et réduction de l'adrénalino-sécrétion. Et ces auteurs (46), utilisant la technique de l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire,

démontrent l'existence de ce second mécanisme. Chez le chien chloralosé, une injection continue d'adrénaline réduit l'adrénalino-sécrétion aussi longtemps que dure l'injection. Poursuivant cette étude et opérant toujours sur deux chiens solidarisés par anastomose veineuse surrénalo-jugulaire, ces mêmes auteurs (48) ont en outre remarqué qu'une injection d'une faible dose d'adrénaline qui ne modifie pas la pression du chien donneur peut pourtant réduire l'adrénalino-sécrétion. La possibilité d'une action « chimique » de l'hormone est ainsi envisagée.

J. Malmejac, V. Donnet et E. Desanti réalisent la perfusion chez le chien donneur B, d'un sinus carotidien vasculairement exclu après section de tous les autres dépresseurs. Le liquide de perfusion est constitué soit par du Ringer pur, soit par du Ringer adrénaliné ; toute modification de pression intra-sinusienne est évitée. Le passage du Ringer pur est sans effet sur l'adrénalino-sécrétion ; par contre, celui du Ringer adrénaliné entraîne une réduction manifeste de celle-ci, à en juger surtout par la vasodilatation de la rate. Il suffit de laver le sinus avec du Ringer pour que cet effet régresse (fig. 10).

Ainsi le sinus carotidien se révèle aussi *directement* excitable par l'adrénaline : cette action chimique retentit par mécanisme réflexe sur l'adrénalino-sécrétion en la réduisant.

Cette action chimique réflexe est-elle complétée par une action chimique s'exerçant directement sur

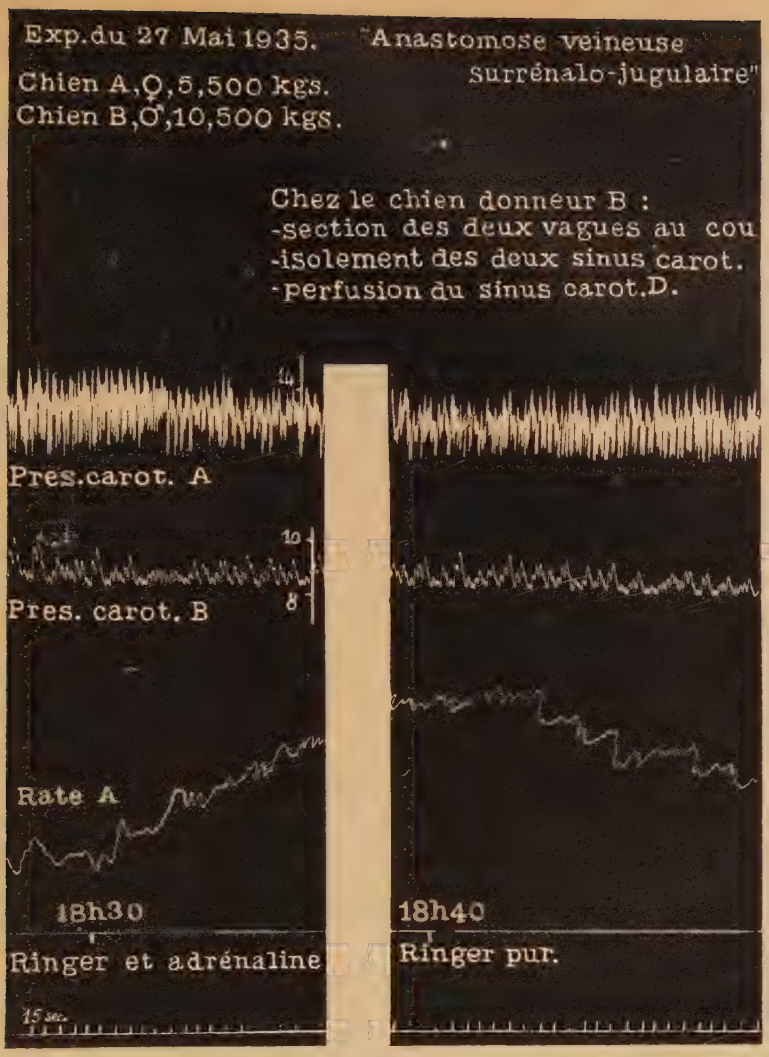

Fig. 10.

EXPERIENCE D'ANASTOMOSE VEINEUSE SURRENALO-JUGULAIRE

Chez le chien donneur B, cédant le sang efférent de l'une de ses surrénales à un congénère transfusé-réactif A, on réalise une perfusion du sinus carotidien droit vasculairement exclu après section de tous les autres dépresseurs. Le liquide de perfusion est constitué soit par du Ringer pur, soit par du Ringer adrénaliné. Toute modification de pression intra-sinusienne est évitée au cours de la perfusion. A 18 h. 30, le passage de Ringer adrénaliné entraîne une réduction manifeste de l'adrénalino-sécrétion à en juger surtout par la vaso-dilatation de la rate de A. A 18 h. 40, le lavage du sinus par du Ringer pur fait régresser cet effet. A noter qu'au cours de toute cette expérience, la pression artérielle du chien B est rigoureusement étale.

les centres adrénalino-sécréteurs ? C'est là une hypothèse étayée par des expériences de A. Tournade et J. Malmejac (68) dont les résultats sont favorables à la possibilité d'une action directe de l'hormone sur les centres vaso-moteurs. Des expériences doivent être reprises à ce sujet.

2°) **L'adrénaline, par son action directe sur la glande surrénale, augmente l'adrénalino-sécrétion :**

Les résultats expérimentaux dont nous venons de discuter prouvent déjà que la réduction réflexe de l'adrénalino-sécrétion, consécutive à une injection d'adrénaline est plus intense si aucun effet ne s'exerce localement sur la glande. L'expérience montre qu'effectivement, par son action périphérique, l'adrénaline exerce une influence favorisante sur l'adrénalino-sécrétion. Pour bien mettre ce fait en évidence dans des conditions physiologiques sur une glande *ayant conservé son innervation intacte*, nous avons, ici encore, recours à la technique de la surrénale irriguée *in situ*.

EXPERIENCE DU 6 MARS 1950

Surrénale gauche du chien B perfusée sur place par le chien P à 16 h. 35

Chien B, mâle, 16,600 K., chloralosé, décapsulé à droite,

Chien A, mâle 6,600 K., chloralosé, décapsulé,

Chien P, mâle, 13 K., chloralosé.

— 16 h. 58. — Une injection endo-veineuse de 1/10 mgr. d'adrénaline chez le chien B réduit la sécrétion de la glande perfusée. C'est là l'effet central réflexe dont nous avons déjà longuement discuté.

— 17 h. 13. — Une injection endo-veineuse de 1/10 mgr. d'adrénaline est réalisée chez le chien perfuseur P.

Une hyperadrénalinémie s'objective alors chez le chien A ;

Une spléno-contraction d'une durée de 4 à 5 minutes se produit.

Il apparaît donc que l'adrénaline agissant sur une glande surrénale à innervation intacte en favorise l'activité. C'est là le second point qu'il convient de discuter. Pour pouvoir admettre une *action directe* de l'adrénaline sur l'activité de la médullo-surrénale et en préciser les mécanismes, il convient en effet d'envisager isolément différents facteurs susceptibles d'intervenir et de modifier les réactions surrénaliennes.

Lors d'une injection endo-veineuse d'adrénaline on doit en effet, retenir, parmi les facteurs intercurrents susceptibles de jouer un rôle :

— l'effet hémodynamique de l'hypertension ;

— la vaso-constriction locale ;

— le passage de l'hormone injectée au travers de la glande.

Nous allons les envisager successivement.

a) *L'hypertension artérielle - Discussion de ses effets directs éventuels sur la sécrétion d'adrénaline.*

De l'ensemble des expériences réalisées depuis bientôt deux ans au laboratoire de physiologie de la Faculté de Médecine d'ALGER à l'aide de la technique de la surrénale irriguée *in situ* se dégage nettement le fait qu'il existe une indépendance fort grande entre débit surrénal et sécrétion d'adrénaline par la médullo-surrénale. C'est ainsi que :

— la sécrétion se réduit quand on excite un nerf dépresseur, alors que l'irrigation de la glande est plus intense (J. Malmejac et G. Chardon) (36) ;

— la sécrétion s'intensifie quand on excite le bout périphérique d'un nerf splanchnique alors qu'une vaso-constriction locale réduit le débit sanguin au travers de la glande (59) ;

— les réactions adrénalinogènes d'origine centrale restent équivalentes malgré de grandes différences dans les niveaux de pression artérielle chez le chien perfuseur P. C'est seulement si la pression de celui-ci tombe très bas que des modifications sont appréciables ;

— les poussées hypertensives d'origine mécanique chez le chien perfuseur P ayant une pression artérielle normale augmentent le débit de la glande, mais ne modifient pas son activité sécrétoire.

C'est seulement quand la pression d'irrigation de la glande tombe nettement au-dessous de la normale (moins de 6 cm. Hg.), que toute poussée hypertensive qui améliore les conditions hémodynamiques risque de réaliser un lavage de la glande et d'entraîner de l'adrénaline pré-formée. L'expérience montre pourtant que dans ces conditions mêmes un autre facteur important est susceptible d'intervenir : il est, ici encore, d'origine centrale. En effet, lorsque la pression artérielle est basse, les centres adrénalino-sécréteurs subissent assez rapidement les conséquences du défaut d'irrigation qui en résulte : le tonus adrénalino-sécréteur diminue. Lors d'une injection endo-veineuse d'hormone médullo-surrénale la remontée tensionnelle qui suit cette injection a pour conséquence immédiate d'améliorer les conditions

circulatoires au niveau des centres qui récupèrent aussitôt un tonus normal. C'est ce que montre l'expérience de surrénale irriguée *in situ* quand on relève la pression artérielle, anormalement très basse, du chien B (fig. 11) : la sécrétion d'adrénaline par la surrénale irriguée est accrue en dehors de tout facteur d'entraînement. Mais il faut insister sur le fait que ce rôle indirect sur les centres adrénalino-sécréteurs de l'hypertension adrénalinique ne peut être mis en évidence que dans le cas où la pression artérielle de l'animal d'expérience est très basse. En dehors de ces conditions bien particulières il ne semble pas que l'effet hémodynamique consécutif à une injection brutale d'hormone médullo-surrénale suffise seul à favoriser la sécrétion d'adrénaline de la glande étudiée.

b) *Action vaso-motrice locale de l'adrénaline.*

Peu de travaux, à notre connaissance, ont été poursuivis sur la vaso-motricité surrénale. A l'aide de la thermo-stromuhr de Rein, F. Brauch, W. Hurst Brown et H. Rein (9) ont réalisé diverses expériences sur le retentissement d'effets cardio-vasculaires généraux sur l'irrigation de la glande surrénale, mais sans dissocier les effets vaso-moteurs et hémodynamiques éventuels de ceux adrénalino-sécrétoires. Plus récemment E. Bulbring, J.H. Burn et F.J. de Elio (12) utilisant leur technique de perfusion surrénale avec du sang hépariné, obtinrent des résultats concernant à la fois le débit surrénal et le taux de l'adrénaline contenue dans ce sang et

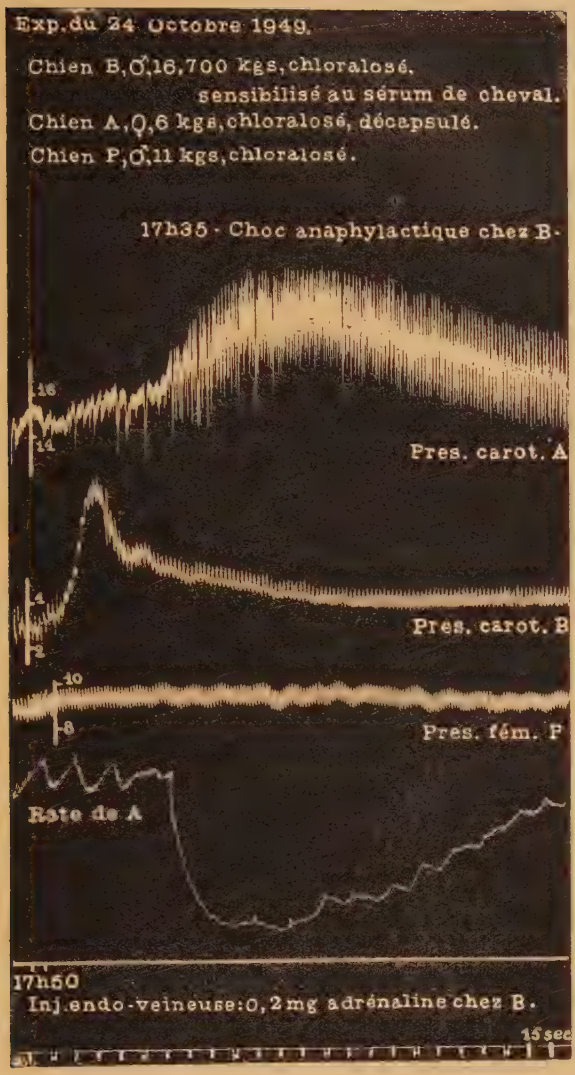

Fig. 11.

EXPERIENCE DE SURRENALE IRRIGUEE « IN SITU »

Le chien donneur B a fait, à 17 h. 35, un choc anaphylactique grave. Sa pression artérielle se maintient, depuis, à 3-4 cm Hg. La décharge d'adrénaline qui s'était produite a été rapidement suivie d'une réduction de l'activité de la médullo-surrénale. A 17 h. 50, l'injection endo-veineuse de 0,2 mgr. d'adrénaline élève passagèrement sa pression artérielle : une forte décharge d'adrénaline est aussitôt déclenchée, bien que la glande soit irriguée « in situ » sous pression constante, par le chien P.

dont ils jugent par les réactions d'un intestin de cobaye. Mais les conditions dans lesquelles ils opèrent paraissent assez éloignées de celles du fonctionnement physiologique normal.

Nous avons donc réalisé à l'aide de la technique de la surrénale irriguée « in situ » différentes expériences où, grâce à l'hémorhéomètre décrit précédemment (v. p. 49) nous avons pu étudier simultanément la sécrétion de la glande et ses réactions vasomotrices. Nous y avons déjà fait allusion (v. p. 57). Une conclusion s'impose : la quantité d'adrénaline sécrétée ne dépend pas directement du degré d'irrigation de la glande : il existe une véritable indépendance entre le phénomène sécrétoire et la vascularisation de la médullo-surrénale.

Le fait se vérifie justement à propos de l'action même de l'adrénaline sur la glande surrénale perfusée dans la technique de la surrénale irriguée *in situ*. Quelques γ d'adrénaline sont injectés dans le torrent circulatoire, directement vers la surrénale, par l'artère thyroïdienne conservée sur la carotide du chien perfuseur P. On constate qu'il se produit dans ce cas une réduction évidente du débit veineux de la glande irriguée sous pression constante. La constriction des vaisseaux de la surrénale est évidente. Cette action n'est pourtant nettement mise en évidence qu'autant qu'une hypertension ne se produit pas au même moment, comme c'est le cas si l'adrénaline est injectée dans les veines du chien perfuseur P. La réduction du débit par vaso-cons-

triction est alors masquée par la poussée hypertensive.

Quel que soit le sens dans lequel s'effectue la modification du débit surrénal — (à la condition d'opérer sur une glande irriguée sous pression constante) — l'action adrénalinogène de l'adrénaline reste la même.

Nous conclurons que les réactions vaso-motrices surrénales n'exercent pas, entre certaines limites, d'effet appréciable sur l'adrénalino-sécrétion.

c) *Passage éventuel d'adrénaline injectée au travers de la surrénale :*

Une dernière hypothèse mérite encore d'être discutée : celle du simple « passage » de l'hormone injectée chez le perfuseur P à travers la surrénale irriguée. Cette éventualité est d'autant plus à envisager que ce passage se vérifie facilement pour certaines drogues au cours d'études pharmacodynamiques sur l'action adrénalino-sécrétoire de divers alcaloïdes. J. Malmejac, S. Cruck et G. Jeannoel (45) utilisant la technique de la surrénale irriguée *in situ*, pour analyser les mécanismes d'action de la cytisine, constatent, au cours de l'injection de 1,5 mgr. de cette substance au chien perfuseur P, un passage de l'alcaloïde à travers la glande irriguée, passage s'objectivant par une courte phase d'accélération des mouvements respiratoires du transfuséréactif A (fig. 12).

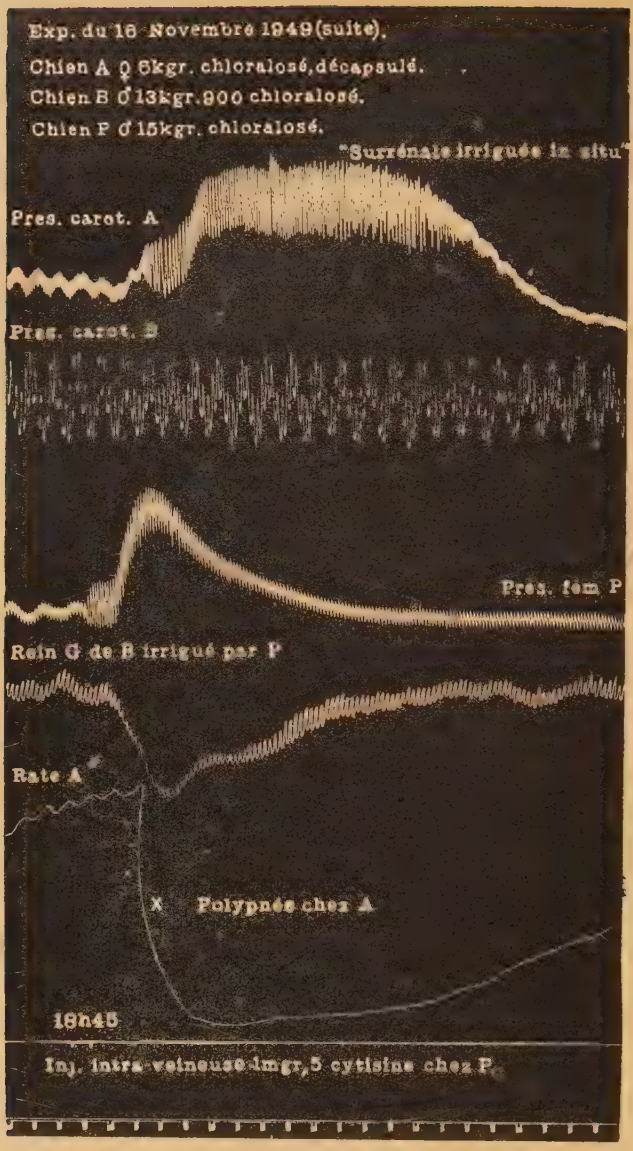

Fig. 12.

EXPERIENCE DE SURRENALE ET DE REIN IRRIGUES « IN SITU »

La glande surrénale gauche du chien B qui déverse son sang efférent dans la circulation du chien transfusé-réactif A est irriguée « in situ » par un congénère perfuseur P. A 18 h. 45, l'injection endo-veineuse de 1,5 mgr. de cytisine chez le chien P. entraîne des effets adrénalino-sécréteurs par mécanisme périphérique. Cependant, le passage de l'alcaloïde à travers la glande s'objective chez le transfusé-réactif A par une polypnée (x).

Ainsi, le « passage » éventuel de l'hormone risque de fausser l'interprétation d'expériences positives. Mais cette intervention, dans les conditions expérimentales où nous nous plaçons (technique opératoire, doses d'adrénaline...) n'est que secondaire :

— l'injection dans l'artère d'irrigation de quelques γ d'adrénaline provoque, chez le transfusé-réactif A, des effets d'hyperadrénalinémie qu'une même injection, réalisée directement et dans le même temps dans les veines de cet animal, n'arrive pas à reproduire avec la même intensité ;

— les effets adrénalino-sécréteurs déclenchés sont toujours plus intenses et plus prolongés lorsque l'innervation de la glande est normale ;

— le calcul de la quantité d'hormone susceptible de passer chez le transfusé-réactif A, après injection d'adrénaline chez le chien perfuseur P, (compte tenu de la dilution de l'hormone dans la masse sanguine du chien P et du débit de la glande) permet de réaliser un apport équivalent d'adrénaline *directement* dans les veines du chien A. Même dans le cas de passage éventuel les plus favorables, *l'effet est bien inférieur à celui précédemment observé.*

Le passage éventuel de l'adrénaline au travers de la glande surrénale perfusée ne peut expliquer les résultats obtenus : *une hyperactivité de la médullo-surrénale se produit sous l'influence de l'hormone.* Il convient maintenant d'en discuter la forme, la valeur et les mécanismes de production.

3°) **Etude analytique de l'action glandulaire périphérique de l'adrénaline sur l'adrénalino-sécrétion :**

Parmi les auteurs qui ont étudié l'influence favorable que l'adrénaline exerce à la périphérie sur l'adrénalino-sécrétion, E. BULBRING et ses collaborateurs (1948) (11) dont nous avons déjà signalé les travaux, admettent que c'est sur la jonction neuro-glandulaire que porte l'action de l'hormone : c'est ainsi que les effets de l'excitation centrifuge d'un nerf grand splanchnique, affirment-ils, sont plus accusés quand la glande, artificiellement perfusée, reçoit un liquide plus riche en adrénaline.

Il convenait de reprendre l'étude de cette question en se plaçant dans des conditions aussi physiologiques que possible, c'est-à-dire en opérant sur une glande :

— normalement irriguée par du sang pur ;

— ayant conservé son innervation intacte ;

— soumise à des influences adrénalino-sécrétrices commandées par les centres adrénalino-sécréteurs eux-mêmes et non par des excitations portées artificiellement sur les nerfs grands splanchniques.

Nous avons, avec J. MALMEJAC et G. CHARDON (40) tout d'abord eu recours à la technique classique de l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire de A. TOURNADE et M. CHABROL ; l'hyperactivité de la médullo-surrénale est suscitée par de brèves

périodes d'anoxie (1). Or, une injection continue d'adrénaline chez le chien donneur B, augmente les effets adrénalino-sécréteurs ainsi déclenchés.

En quel point du système adrénalino-sécréteur porte l'action de l'adrénaline ? Tout un ensemble d'expériences incite à retenir effectivement une action localisée sur la jonction neuro-glandulaire.

a) *L'action favorisante périphérique de l'adrénaline s'exerce surtout sur une glande à innervation intacte.*

L'adrénaline injectée par voie endo-veineuse et dont l'action est limitée au système neuro-glandulaire augmente toujours l'activité de cette glande, normalement soumise au tonus adrénalino-sécréteur d'origine centrale.

Nous reprendrons ici, à titre de démonstration, la fin de l'expérience du 23 Novembre 1949, dont la première partie a été donnée page 57.

EXPERIENCE DE SURRENALE IRRIGUEE « IN SITU »

La glande surrénale gauche du chien B qui déverse son sang chez le congénère transfusé-réactif A, est irriguée sur place par un chien P depuis 16 h. 08. Une injection endo-veineuse de 1/10 de mgr. d'adrénaline chez le chien B a provoqué, à 16 h. 45, une forte réduction temporaire

(1) Des expériences récentes de J. Malmejac et G. Chardon (Médecine Aéronautique 1950, 5, 19/30) ont bien montré qu'au cours d'anoxies aiguës de courte durée, seuls les mécanismes nerveux intervenaient pour intensifier l'activité de la médullo-surrénale.

de l'activité de la glande irriguée « in situ » (par mécanisme nerveux central).

— 17 h. 02 - Injection de 1/10 de mgr. d'adrénaline dans la saphène du chien perfuseur P. La rate diminue de volume chez le transfusé-réactif A. Une hyperadrénalinémie se manifeste donc.

— 17 h. 10 - Section des nerfs (grand et petits splanchniques) de la glande irriguée.

— 17 h. 29 - Nouvelle injection de 1/10 de mgr. d'adrénaline chez P. Il se produit une très brève splénocontraction chez le chien A (elle dure de 30 à 45 secondes (fig. 13).

Ainsi, quand le chien perfuseur P reçoit une injection endo-veineuse d'adrénaline, la glande perfusée déverse d'autant plus d'hormone chez le transfusé-réactif A que son innervation est intacte. Les effets sont bien moins accusés après énervation de la surrénale. La différence est d'autant plus grande qu'après cette énervation la glande se trouve en état de vaso-dilatation : son débit veineux est plus que doublé. Elle reçoit donc plus d'adrénaline dans l'unité de temps : le passage de celle-ci au travers de la glande est d'autant favorisé. Nous avons d'ailleurs déjà discuté page 75 de la possibilité, lors d'un apport massif d'adrénaline, du passage d'une fraction de l'hormone au travers de la glande à innervation intacte : c'est seulement pour des doses importantes d'adrénaline qu'un tel mécanisme doit être retenu. Il n'intervient pas lors *d'injections continues* de faibles doses d'adrénaline (voir p. 94 et fig. 17). Or, dans de telles conditions, seule une glande à innervation intacte augmente son

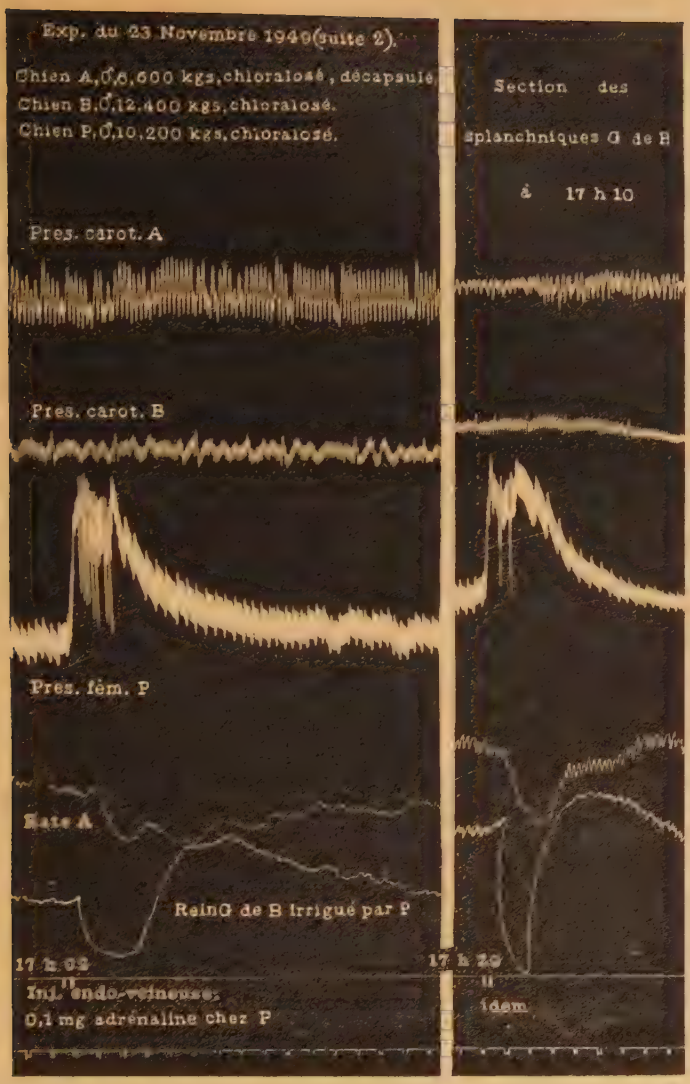

Fig. 13.

EXPERIENCE DE SURRENALE ET DE REIN IRRIGUES « IN SITU »

(suite de l'expérience, fig. 7 et 8)

A 17 h. 02, l'adrénaline est injectée cette fois-ci, dans les veines du chien perfuseur P. L'action de l'hormone, localisée à la glande, entraîne une décharge modérée d'adrénaline, ainsi qu'en témoignent la légère hypertension chez le chien A et la constriction de sa rate. A 17 h. 10, on pratique la section des splanchniques droits et gauches du chien B. A 17 h. 29, la même injection endo-veineuse de 0,1 mgr. d'adrénaline dans les veines du chien P. entraîne une réaction adrénalino-sécrétrice moins intense et moins prolongée qu'à 17 h. 02.

activité, facile à mettre en évidence par de simples pincements comparatifs de l'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire.

Où porte l'action périphérique, intra-glandulaire, de l'adrénaline en circulation ? Deux hypothèses méritent d'être discutées :

— l'action porte sur la jonction neuro-glandulaire ;

— l'action s'exerce directement sur les cellules chromaffines.

Ce sont ces deux mécanismes éventuels qu'il convient d'envisager.

b) *L'adrénaline en circulation augmente à la périphérie, l'excitabilité du système adrénalino-sécréteur :*

Nous avons déjà vu qu'une injection continue d'adrénaline réalisée, au cours d'une expérience d'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire, chez le chien donneur B, augmente les effets adrénalinogènes de brèves anoxies. Il est possible, à l'aide de la technique de la « surrénale irriguée *in situ* », de localiser cette action à la glande. En effet, dans ce cas particulier, c'est au chien perfuseur P, qui assure l'irrigation de la glande, qu'il faut injecter d'une manière continue l'adrénaline pour observer l'augmentation d'activité sécrétoire. L'adrénaline, agissant sur les centres adrénalino-sécréteurs encéphalo-médullaires et sur les ganglions

des chaînes caténaires para-vertébrales, n'exerce pas une telle action.

L'expérience du 30 Novembre 1949 illustre de tels faits :

SURRENALE IRRIGUEE « IN SITU »

Chien B, mâle, 10,300 K., chloralosé, décapsulé à droite,

Chien A, femelle, 5 K., chloralosé, décapsulée,

Chien P, mâle, 9 K., chloralosé.

— 16 h. 04 - La surrénale gauche du chien B, qui déverse son sang efférent chez le congénère transfusé-réactif A depuis 15 h. 35, est irriguée sur place par le chien P.

C'est le chien B, légitime propriétaire de la glande à laquelle il n'est plus relié que par ses nerfs, qui va subir les anoxies témoins successives, anoxies réalisées par inhalation pendant 1 minute 30 secondes d'un mélange contenant 4 % d'oxygène, juste suffisantes pour déclencher de faibles réactions vaso-motrices et adrénalino-sécrétrices d'origine centrale.

— 17 h. 37 - Une anoxie de B provoque une nette décharge d'adrénaline d'origine centrale : la pression artérielle de l'animal transfusé-réactif A s'élève, sa rate se contracte.

— 17 h. 48 - Le chien B reçoit, par voie endo-veineuse, une injection d'adrénaline à la dose de 1/150 de mgr. par minute.

— 18 h. 21 - Une anoxie identique à celle de 17 h. 37 n'engendre plus qu'une très faible décharge d'adrénaline (fig. 14) (1).

(1) Cette réduction s'explique aisément par l'intervention des mécanismes entrant dans le cadre de la régulation de la pression artérielle.

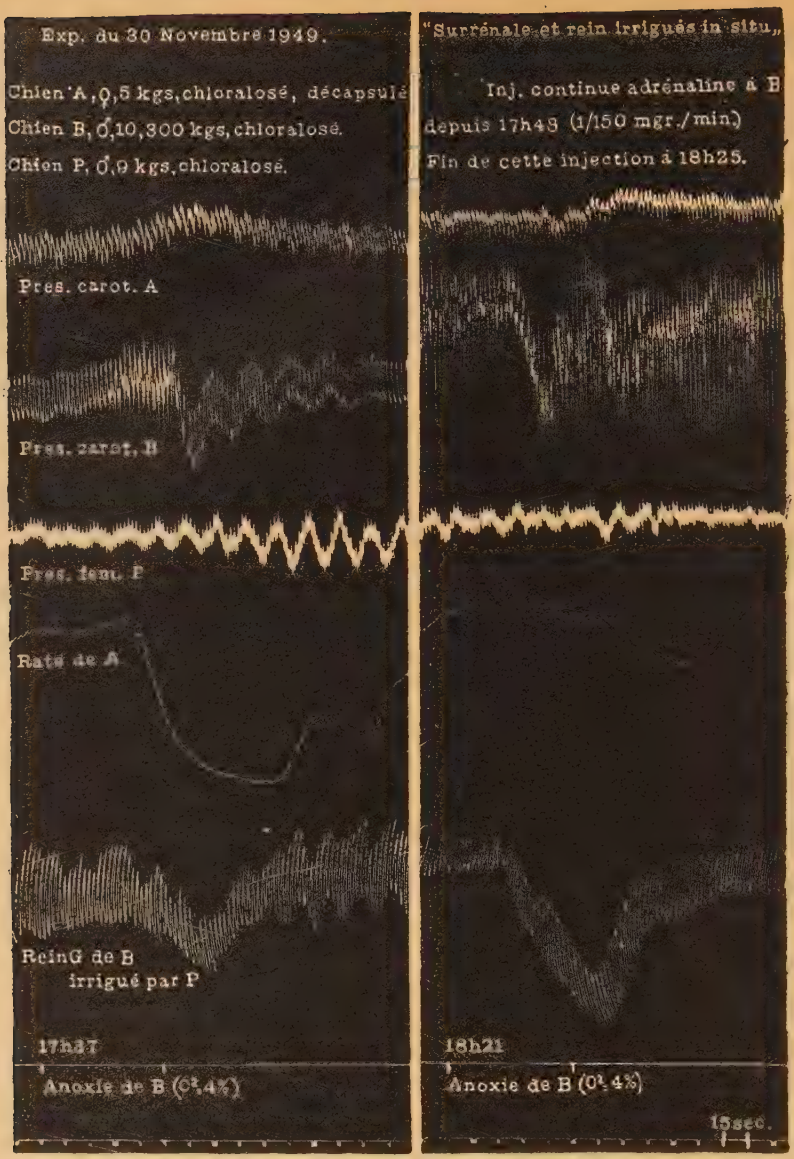

Fig. 14.

EXPERIENCE DE SURRENALE ET DE REIN IRRIGUES « IN SITU »

A 17 h. 37, le chien donneur B inhale, pendant 1 minute 30 secondes, un mélange contenant 4 % d'oxygène. Cette courte anoxie provoque une décharge d'adrénaline de la part de la glande surrénale de B, irriguée sur place sous pression constante par le chien perfuseur P et qui déverse son sang efférent chez le chien transfusé-réactif A. A 17 h. 48, on réalise chez B une injection endo-veineuse lente et continue d'adrénaline (0,005 mgr. par minute). A 18 h. 21, soit 33 minutes après le début de cette injection, ne anoxie du chien B, identique à celle de 17 h. 37, n'engendre plus qu'une faible décharge d'adrénaline.

— 18 h. 25 - Fin de l'injection continue d'adrénaline à B.

— 19 h. 00 - Une anoxie de B, identique aux précédentes, engendre nouveau des effets adrénalino-sécréteurs normaux, identiques à ceux obtenus à 17 h. 37.

— 19 h. 10 - On pratique une injection continue d'adrénaline chez le chien perfuseur P. L'hormone agit directement sur la glande irriguée dont l'innervation est

— 19 h. 33 - Les effets adrénalino-sécréteurs déclenchés par l'anoxie du chien B sont considérablement augmentés (fig. 15).

Il apparaît donc bien que l'adrénaline, injectée d'une manière continue par voie endo-veineuse, favorise les réactions adrénalino-sécrétrices de l'anoxie par *mécanisme périphérique.*

Il importe maintenant d'essayer de préciser le déterminisme exact de cette influence.

c) *Discussion sur le mécanisme direct d'action de l'adrénaline sur l'activité de la médullo-surrénale.*

L'hypothèse selon laquelle l'adrénaline porte son action sur la jonction neuro-glandulaire, à l'égal, comme nous allons le voir, de celle qu'elle exerce sur la transmission synaptique des ganglions sympathiques, est d'autant plus valable si on démontre que l'adrénaline injectée ne modifie pas *directement* l'activité des cellules sécrétrices. Nous avons, dans ce but, réalisé une série d'expériences en recher-

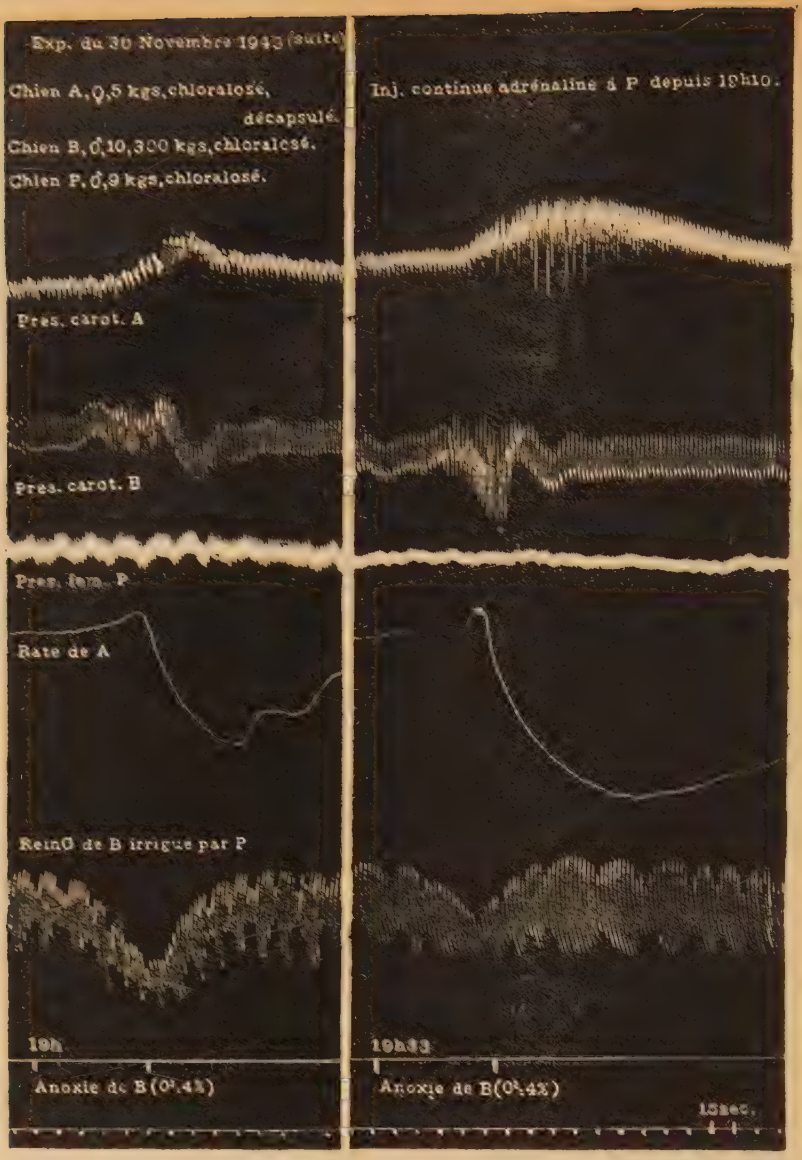

Fig. 15.

EXPERIENCE DE SURRENALE ET DE REIN IRRIGUES « IN SITU »

(suite de l'expérience fig. 14.)

A 19 heures, le chien donneur B inhale, pendant 1 minute 30 secondes, un mélange contenant 4 % d'oxygène. Cette anoxie provoque, par un mécanisme central, une décharge d'adrénaline de la part de la glande surrénale irriguée sur place par le chien P. A partir de 19 h. 10, le chien perfuseur P reçoit, par voie endo-veineuse, une injection continue d'adrénaline (0,005 mgr. par minute). Une nouvelle anoxie du chien B, identique à la précédente, entraine à 19 h. 33 des effets adrénalino-sécréteurs plus accusés qu'à 19 heures, avant l'injection continue d'adrénaline au chien P.

chant quelles influences une injection endo-veineuse continue d'adrénaline peut exercer sur :

— la morphologie et les affinités tinctoriales des cellules adrénalinogènes ;

— la teneur en adrénaline de glandes normalement innervées ou énervées.

Les injections lentes et continues d'adrénaline sont poursuivies à la dose de 1 γ par kg d'animal et par minute. Les glandes surrénales prélevées sont toujours traitées de la même façon : une partie est destinée à l'examen histologique, l'autre partie sert à la confection d'un extrait aqueux total, tel que 1 cm3 d'extrait corresponde à 10 cg. de glande fraîchement prélevée (1). Les dosages sont faits en appréciant au moyen d'injections intra-veineuses comparatives d'adrénaline, l'effet hypertenseur des extraits surrénaux injectés dans la circulation veineuse d'un chien réactif bivagotomisé. Voici quelques-uns de nos résultats (fig. 16).

EXPERIENCE DU 4 AVRIL 1951

Chien P, mâle, 9 K., chloralosé.

— 15 h. 07 - Ablation de la surrénale gauche et préparation d'extrait aqueux total (n° 43).

---

(1) L'extrait aqueux total est obtenu selon la technique de G. Olivier et E. A. Schafer (Proc. Phys. Soc. 1895, 18, 231) : la glande fraîchement prélevée est soigneusement débarrassée de tout le tissu conjonctivo-graisseux qui l'entoure. Elle est pesée puis broyée dans un mortier avec du sable. Ce broyat purifié est épuisé par du sérum physiologique et filtré sur filtre Buchner. La quantité de sérum physiologique est telle que 1 cm3 d'extrait corresponde à 10 cg de glande.

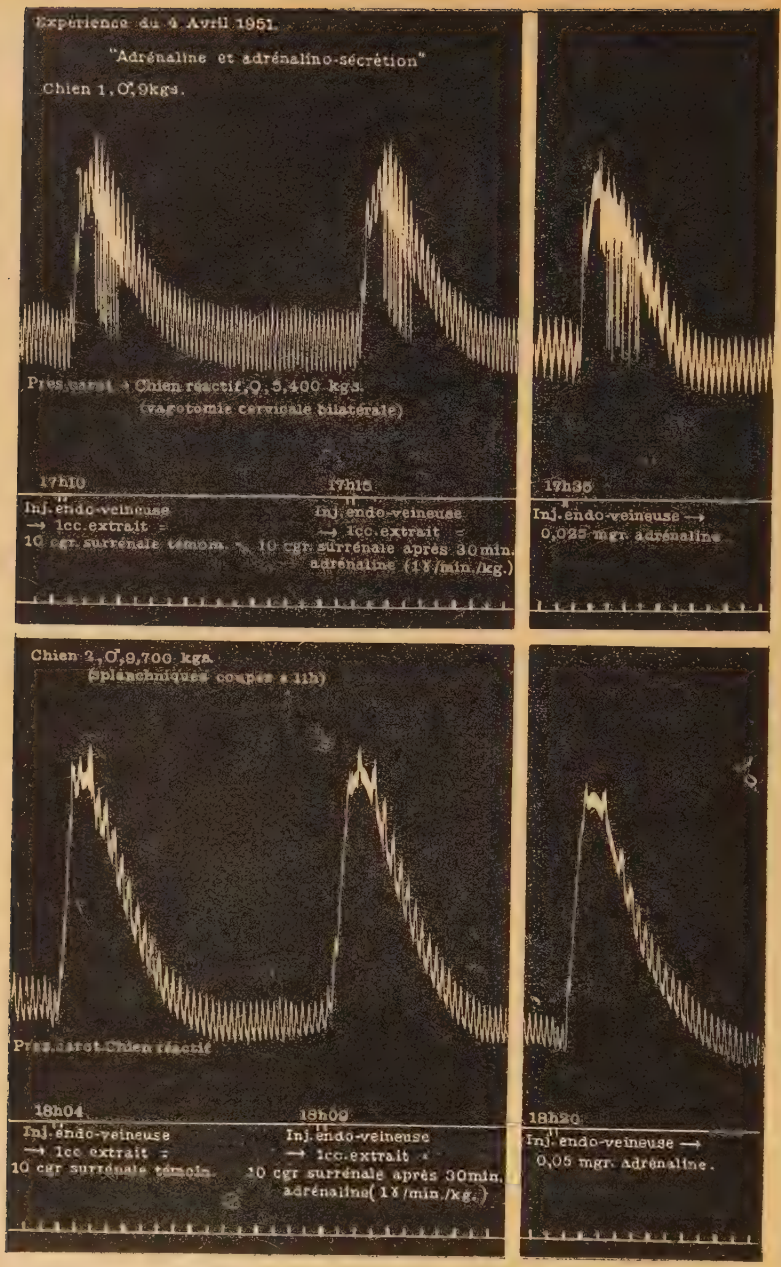

Fig. 16.

DOSAGES PHYSIOLOGIQUES D'EXTRAITS SURRENAUX

Extraits aqueux totaux de glandes surrénales (soit intactes, soit énervées) prélevées chez le chien avant ou pendant une injection endo-veineuse continue d'adrénaline. L'injection d'adrénaline ne modifie pas la teneur en hormone hypertensive de ces glandes.

— de 16 h. 25 à 16 h. 55 - injection, par la jugulaire, d'une solution d'adrénaline à raison de 1 γ par kilo, par minute.

— 17 h. 00 - ablation de la surrénale droite et préparation d'extrait aqueux total (n° 45).

Le dosage physiologique de l'adrénaline des deux extraits est réalisé sur un chien (femelle) de 5,400 K., chloralosé, ayant subi une vagotomie cervicale bilatérale depuis 15 h. 15.

— 18 h. 04 - injection dans la saphène de ce chien de 1 cm3 d'extrait n° 43, correspondant à 10 cg de glande surrénale fraîche (glande innervée normalement, avant passage d'adrénaline).

— 18 h. 09 - injection dans la saphène du même chien de 1 cm3 d'extrait n° 45, correspondant à 10 cg de glande surrénale fraîche (glande innervée normalement, après passage d'adrénaline).

— 18 h. 20 - injection de 1/20 de mgr. d'adrénaline synthétique.

L'effet hypertenseur de ces trois injections est sensiblement le même.

EXPERIENCE DU 4 AVRIL 1951

Chien, mâle, de 9,700 K., chloralosé.

— 10 h. 55 - section des nerfs splanchniques gauches (grand et petits).

— 11 h. 05 - section des nerfs splanchniques droits (grand et petits).

— 14 h. 52 - ablation de la surrénale gauche et préparation d'extrait aqueux total (n° 42).

— de 15 h. 07 à 15 h. 37 - injection, par la jugulaire, d'une solution d'adrénaline à raison de 1 γ par kilo et par minute.

— 15 h. 39 - ablation de la surrénale droite et préparation d'extrait aqueux total (n° 44).

Le dosage physiologique de l'adrénaline contenue dans les deux extraits est réalisé sur le chien réactif de l'expérience précédente.

— 17 h. 10 - injection dans la saphène de ce chien de 1 cm3 d'extrait n° 42, correspondant à 10 cg de la glande surrénale fraîche (glande énervée avant adrénaline).

— 17 h. 15 - injection de 1 cm3 d'extrait n° 44, correspondant à 10 cg de glande surrénale fraîche (glande énervée après adrénaline).

Ces deux extraits en injection endo-veineuse, provoquent des effets comparables à ceux obtenus par injection endo-veineuse de 1/30 mgr. d'adrénaline.

Ainsi, qu'il s'agisse de glandes à innervation intacte ou de glandes énervées, il ne semble pas qu'un apport exogène d'adrénaline réalisé par une injection lente et continue à raison de 1 γ par kilo et par minute, modifie la teneur en cette hormone des glandes surrénales.

D'autre part, les examens histologiques des glandes témoins et des glandes prélevées après injection continue d'adrénaline ne montrent aucune modification structurale décelable au moyen des techniques courantes (1), que ces glandes soient intactes ou énervées.

De tels résultats, obtenus à plusieurs reprises, nous semblent montrer que les cellules sécrétrices

(1) Les glandes sont fixées au mélange d'Orth (Muller Formol). Elles sont ensuite incluses à la paraffine et colorées au bleu de Unna avec différenciation par l'acide acétique au 1/1.000e.

de la médullo-surrénale ne subissent pas de modifications directes appréciables dans les conditions expérimentales où nous nous plaçons. Même après injection continue endo-veineuse poursuivie pendant 30 à 40 minutes, les réactions tinctoriales des cellules ne sont pas différentes de celles observées sur les glandes témoins et la teneur des extraits en adrénaline sont, autant qu'on en puisse juger par les dosages physiologiques, sensiblement les mêmes. Les rares différences observées au cours de cette enquête expérimentale sont très inconstantes et ne se produisent pas toujours dans le même sens : on ne saurait les retenir.

Nous sommes ainsi amenés à admettre que l'adrénaline, apportée par voie sanguine, à une glande surrénale, n'agit pas *directement* sur l'activité sécrétoire des cellules glandulaires. Puisque l'adrénaline en injection lente endo-veineuse augmente l'activité de médullo-surrénales normalement innervées, on est ainsi conduit à reprendre la seconde hypothèse formulée et à localiser l'action favorable sur la jonction neuro-glandulaire.

On sait, depuis les travaux de T. R. Elliot (17), que les fibres adrénalino-sécrétrices contenues dans les nerfs splanchniques sont préganglionnaires. Cette systématisation très particulière autorise à considérer les cellules chromaffines de la surrénale comme l'équivalent des cellules ganglionnaires sympathiques, avec lesquelles elles possèdent d'ailleurs un élément souche commun : la sympathicogonie

de Poll. H. Hermann (24) a récemment développé les arguments qui viennent à l'appui de cette conception qui fait de la médullo-surrénale l'équivalent d'un ganglion sympathique.

Une telle hypothèse ne peut être retenue dans nos expériences qu'autant que les seules synapses de ce système se trouvent bien dans la partie irriguée « in situ » avec la technique que nous utilisons. Pour vérifier ce point particulier, nous avons utilisé un synaptolytique de synthèse : le tétra-éthyl-bromure d'ammonium (43).

Une surrénale étant irriguée « in situ » selon la technique décrite précédemment, lorsque le tétra-éthyl-bromure d'ammonium est injecté au chien B, la glande perfusée et la partie terminale du système adrénalino-sécréteur sont soustraits à son action. Or, dans de telles conditions, une décharge d'adrénaline se produit quand la pression artérielle du chien B diminue. Aucune atteinte synaptique ne se manifeste donc dans ce cas.

Lorsque le synaptolytique est injecté au chien perfuseur P, c'est la glande surrénale et la partie terminale du système adrénalino-sécréteur qui vont subir son action, alors que les centres et les voies extra-médullaires, jusqu'aux splanchniques, y échappent. Dans de telles conditions, on assiste à une réduction de l'activité de la médullo-surrénale « irriguée » : la pression artérielle baisse chez le chien transfusé-réactif A et sa rate se dilate. *Il s'est constitué une véritable parésie périphérique du sys-*

tème adrénalino-sécréteur. D'ailleurs, toute agression qui augmente le tonus central de ce système, telle une anoxie du chien B, ne retentit pas sur la glande irriguée. La faradisation du nerf grand splanchnique, correspondant à cette glande, n'en suscite plus l'hyperactivité. C'est donc bien à la périphérie, au niveau de la glande surrénale, que porte l'action du tétra-éthyl-bromure d'ammonium. Ce corps ayant le pouvoir de bloquer la transmission synaptique ganglionnaire, ces résultats expérimentaux constituent un argument de plus, en faveur de la nature préganglionnaire cholinergique des fibres nerveuses intra-glandulaires adrénalino-sécrétrices. Si on injecte de l'ésérine vers la surrénale irriguée, à innervation intacte, on provoque du reste une décharge évidente d'adrénaline, bien que le tonus adrénalino-sécréteur d'origine centrale ne soit pas modifié (J. Malmejac, G. Neverre et A. Gross) (52).

La jonction neuro-glandulaire surrénale possède bien les propriétés d'une jonction ganglionnaire entre fibres pré et post-ganglionnaires. Or, des recherches récentes montrent que l'adrénaline *favorise cette transfusion synaptique.* E. Bulbring et ses collaborateurs (1942-1944) (11) apportent divers arguments expérimentaux à ce sujet. Des expériences poursuivies au laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine d'Alger à l'aide de la technique du « plexus solaire irrigué *in situ* », en prenant le rein comme test, démontrent, dans des conditions aussi physiologiques que possibles, le

bien-fondé d'une telle conception (J. Malmejac, G. Chardon et S. Cruck, 1951) (38).

Aux doses que nous avons utilisées (3 à 4 cm3 par minute d'une solution à 1 mgr. pour 500) au cours de nos expériences et en établissant un parallèle entre jonction neuro-glandulaire surrénale et ganglion sympathique, on peut admettre que c'est en agissant au niveau de l'articulation synaptique, entre neurones pré et post-ganglionnaire que l'adrénaline peut avoir une action renforçatrice périphérique sur l'adrénalino-sécrétion.

d) *Adrénalinémie physiologique et adrénalino-sécrétion :*

En présence de tels résultats, on peut se demander si l'adrénaline, normalement sécrétée par la médullo-surrénale, est susceptible d'exercer une action favorisante sur sa propre sécrétion. La démonstration apportée à l'aide de la technique de la surrénale irriguée « in situ » comporte plusieurs aspects, dont l'expérience réalisée le 18 Avril 1951 (44) donne un aperçu d'ensemble (fig. 17).

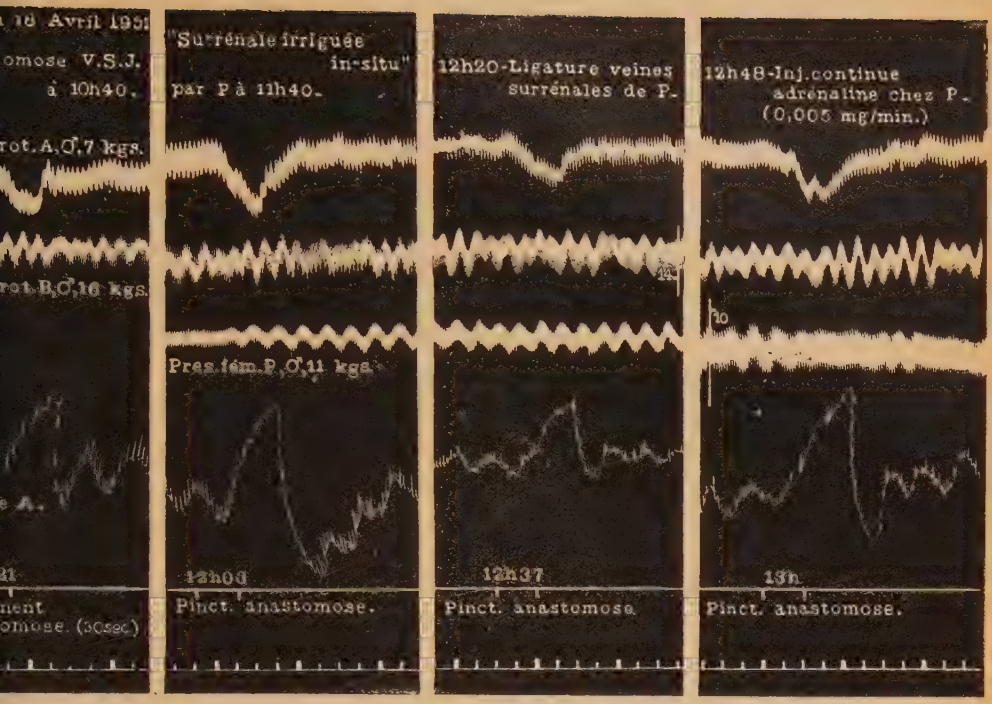

Fig. 17.

EXPERIENCE DE GLANDE SURRENALE IRRIGUEE « IN SITU »

La glande surrénale gauche du chien B déverse son sang chez le chien transfusé-réactif A depuis 10 h. 40. La glande droite étant extirpée, la glande gauche ne reçoit pas d'adrénaline. A 11 h. 21, un pincement de l'anastomose veineuse surrélano-jugulaire de 30 secondes engendre des effets classiques de chute de pression chez A et de spléno-dilatation, mais atténués. A partir de 11 h. 40, la glande surrénale gauche de B est irriguée sur place par le sang du chien perfuseur P, possédant encore ses surrénales. A 12 h. 03, les effets du pincement de l'anastomose sont plus accusés. A 12 h. 37, après ligature des veines surrénales du chien P, les effets du pincement ont diminué et sont identiques à ceux enregistrés à 11 h. 21. Or, dans les deux cas, la glande reçoit un sang dépourvu en adrénaline. D'ailleurs à 13 h., pendant une injection continue d'adrénaline (instituée par voie endo-veineuse chez le chien P depuis 12 h. 48), les effets du pincement de l'anastomose augmentent et reprennent la valeur qu'ils avaient à 12 h. 03, c'est-à-dire avant suppression des surrénales chez le chien perfuseur P.

EXPERIENCE DU 18 AVRIL 1951

Chien A, mâle 7 Kgr., chloralosé, décapsulé,

Chien B, mâle, 16 Kgr., chloralosé, décapsulé à droite,

Chien P, mâle, 11 Kgr., chloralosé.

— 10 h. 40 - Une anastomose veineuse surrénalo-jugulaire est réalisée ; la glande gauche du chien B déverse son sang chez le transfusé-réactif A.

— 11 h. 21 - Le pincement de l'anastomose, pendant 30 secondes, entraîne l'effet classique d'hypotension et de dilatation splénique chez A.

— 11 h. 40 - La surrénale gauche de B est perfusée « in situ » par le chien P.

— 12 h. 03 - Nouveau pincement de l'anastomose. Les effets observés chez le chien transfusé-réactif, qu'il s'agisse de la pression artérielle ou de la dilatation de la rate, *sont nettement plus marqués.*

— 12 h. 20 - Exclusion des deux glandes surrénales du chien perfuseur P (par ligature de leurs veines).

— 12 h. 37 - (exactement 17 minutes après ces ligatures), troisième pincement de l'anastomose : les effets sont atténués, la rate du transfusé-réactif en particulier, ne présente qu'une faible phase de dilatation comparable à celle observée à 11 h. 21.

— 12 h. 48 - Injection, par voie endo-veineuse, chez le chien P, de l'adrénaline, à raison de 0,005 mgr. par minute.

— 13 h. 00 - Les effets du pincement de l'anastomose augmentent et reprennent une valeur comparable à celle existant avant l'exclusion des surrénales du chien P.

Dans une telle expérience, le tonus adrénalino-sécréteur d'origine centrale n'est pas modifié. En effet, la pression artérielle du chien B, légitime pro-

priétaire de la glande, ne varie pas. Il apparaît donc que la suppression des surrénales chez le chien perfuseur P exerce une influence défavorable sur la sécrétion de la glande surrénale « irriguée ». Par contre, l'injection continue d'adrénaline à l'animal P retentit rapidement sur la glande perfusée et suscite une plus forte activité de la médullo-surrénale. Notons, du reste, que les effets du pincement sont plus marqués quand la glande est perfusée sur place (comparer les effets du pincement à 11 h. 21 et à 12 h. 03). Dans le second cas, le sang qui irrigue la glande contient de l'adrénaline.

Ces données expérimentales nous permettent donc d'apporter de nouvelles précisions en faveur de cette action locale de l'adrénaline. La sécrétion *normale* de la glande est capable d'exercer une action favorisante sur sa propre sécrétion : l'adrénalinémie physiologique suffit à modifier l'excitabilité périphérique du système neuro-glandulaire médullo-surrénal.

C) INTERPRETATION GENERALE DES RESULTATS RAPPORTES.

Le bref exposé historique que nous avons donné au début de cette étude rappelle que les auteurs ne sont pas tous d'accord en ce qui concerne l'influence que l'adrénaline exerce sur sa propre sécrétion par la médullo-surrénale. La diversité même des techni-

ques utilisées permet de comprendre les différences dans les résultats obtenus et dans les opinions formulées.

Notre enquête expérimentale poursuivie dans des conditions aussi physiologiques que possible, bien que permettant de dissocier les mécanismes efficients, centraux ou périphériques, nous montre bien que les réactions adrénalino-sécrétrices consécutives à une injection d'adrénaline, sont effectivement d'un déterminisme fort complexe. Si nous laissons dans cette discussion, délibérément de côté les influences hémodynamiques possibles ou le cas du simple passage au travers de la glande d'adrénaline en forte dilution dans le sang, nous constatons que deux actions s'exercent d'une manière apparemment opposée sur *une glande à innervation normale* :

— l'une centrale, réflexe, *réductrice* ;

— l'autre périphérique, directe, *augmentatrice*.

Devant une telle complexité des facteurs, mal précisés jusqu'ici, on comprend que suivant les techniques mises en jeu, les doses d'adrénaline utilisées et l'importance réciproque des mécanismes centraux ou périphériques sollicités à entrer en jeu, on ait décrit et admis sous une forme peut-être trop exclusive, des influences *augmentatrices* ou *réductrices*. En fait, et c'est le résultat auquel nous aboutissons, les deux sont non seulement *possibles*, mais *certaines*.

P. Trendelenburg (70), discutant des résultats selon lesquels l'adrénaline favoriserait l'adrénalino-sécrétion, n'hésitait pas à les critiquer, affirmant que si l'adrénaline introduite dans la circulation déterminait la mobilisation de nouvelles quantités d'hormone, l'adrénalino-sécrétion se poursuivrait automatiquement sans autre limite possible que l'épuisement complet de la glande. Il nous semble fort opportun de rappeler ici cette pertinente remarque qui nous invite à discuter, en matière de conclusion, de ce conflit, plus apparent que réel, entre influences centrales et périphériques.

Les expériences que nous rapportons nous semblent bien montrer que l'action favorable exercée à la périphérie sur l'adrénalino-sécrétion par un apport d'adrénaline est liée à l'intervention du système nerveux adrénalino-sécréteur. L'adrénaline n'est pas une substance adrénalino-sécrétrice, au sens précis du terme (au même titre que la nicotine par exemple) ; son action est limitée à une *potentialisation* de la transmission entre la fibre nerveuse sécrétrice (cholinergique, pré-ganglionnaire) et la cellule adrénalinogène de la médullo-surrénale. Elle agit sur la jonction neuro-glandulaire comme elle le fait sur la transmission synaptique ganglionnaire sympathique entre fibres pré et post-ganglionnaires. Cet effet périphérique de l'adrénaline sur l'adrénalino-sécrétion est donc nettement lié, nous semble-t-il, à l'action nerveuse adrénalino-sécrétrice dont elle intensifie l'influence *sans en changer le sens*.

Considérée sous un tel point de vue, l'action périphérique de l'hormone n'est donc pas réellement *contraire* à celle centrale, comme on pourrait l'imaginer.

Dans les limites physiologiques, l'adrénaline en injection intra-veineuse, par son action centrale (d'origine mécanique, hémodynamique et chimique), *réduit le tonus adrénalino-sécréteur* : cette action réductrice l'emporte sur celle de « potentialisation » périphérique et la sécrétion de la médullo-surrénale *diminue* ; l'auto-régulation est réalisée malgré une action périphérique favorisante. Cette action périphérique est non seulement contrebalancée, mais elle-même *réduite* par la diminution du tonus adrénalino-sécréteur central. On ne risque donc pas de voir intervenir un cercle « vicieux » (terme utilisé par A. Tournade) comme cela se produirait si l'adrénaline suscitait sa propre sécrétion. Certes, elle la favorise à la périphérie, mais dans la limite où l'influence nerveuse adrénalino-sécrétrice s'exerce dans le même sens.

Dans les conditions normales de régulation de l'adrénalino-sécrétion, il y a même, pensons-nous, moins contradiction que synergie : l'adrénaline facilite l'action du système nerveux sympathique, la « potentialise » ; mais son influence est mesurée par celle du système nerveux.

Une telle conception met d'autant mieux en valeur le rôle capital des mécanismes régulateurs du tonus adrénalino-sécréteur et, plus spécialement,

des appareils frénateurs. Dans les conditions physiologiques, ils modèrent l'activité de la médullo-surrénale et la règlent en fonction des besoins de régulations diverses, dont celle de sa propre sécrétion.

Un dernier point fixe alors l'attention : une défaillance des processus frénateurs de régulation centrale doit consacrer la faillite des mécanismes de lutte contre l'hyperadrénalinémie ; sous l'angle physio-pathologique, l'adrénaline sécrétée risque d'être alors un agent favorisant sa propre sécrétion dans la mesure où l'hypertonie des centres adrénalino-sécréteurs s'exerce sur la médullo-surrénale. Le cercle vicieux, irrecevable sous l'angle physiologique, risque ici de se constituer et de jouer un rôle considérable.

Conclusions générales

I. — L'influence exercée par l'adrénaline sur sa propre sécrétion par la médullo-surrénale est d'un déterminisme complexe : elle résulte de mécanismes divers, les uns centraux, *réducteurs*, les autres périphériques, *augmentateurs*.

II. — L'hypertension artérielle provoquée par un apport endo-veineux d'adrénaline constitue la cause principale de réduction de l'adrénalino-sécrétion par mécanismes réflexes. L'intervention des zones vasculaires frénatrices, sino-carotidiennes et aortique, aboutit à une diminution du tonus adrénalino-sécréteur d'origine centrale.

III. — La réduction de l'adrénalino-sécrétion d'origine centrale peut avoir, pour une part tout au moins, une origine chimique. L'adrénaline en circulation exerce une action frénatrice, indépendante de toute modification de pression artérielle, par l'intermédiaire des sinus carotidiens. Une action dépressive directe de l'adrénaline sur les centres adrénalino-sécréteurs n'est pas exclue.

IV. — L'adrénaline agissant à la périphérie, sur une glande surrénale à innervation intacte, en

augmente l'activité. L'analyse expérimentale révèle que l'action de l'hormone porte sur la jonction neuro-glandulaire au niveau de laquelle elle « favorise » la transmission comme elle la facilite entre fibres pré et post-ganglionnaires, au niveau d'un ganglion végétatif.

V. — Dans les conditions physiologiques, l'action favorisante périphérique de l'adrénaline, est suffisante pour être nettement mise en évidence : elle « potentialise » l'influence adrénalino-sécrétrice d'origine centrale et varie donc en fonction des modifications du tonus adrénalino-sécréteur.

VI. — A faibles doses (cas de l'adrénalinémie physiologique) l'adrénaline en circulation contribue ainsi indirectement à l'entretien du tonus adrénalino-sécréteur d'origine centrale.

VII. — Dans les conditions normales, pour toute hypertension d'origine adrénalinique, l'action réductrice réflexe d'origine centrale l'emporte sur celle périphérique, augmentatrice. Un excès d'adrénaline en circulation entraîne donc généralement une réduction de sa propre sécrétion par la médullo-surrénale. L'auto-régulation est réalisée.

Bibliographie

1. ABELOUS J.-E., SOULIE A. et TOUJAN G. — Dosage colorimétrique par l'iode de l'adrénaline (*C. R. Soc. Biol.*, 1905, 58, 301-302).

2. ADLER L. — Zur adrenalinbestimmung im Blut. (*Berl. klin. Wscht.*, 1913, 959).

3. ANITSCHKOW S.-W. et KUSNETZOW A.-I. — Das Herz - Lungen - Nebenniere - präparat. (*Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1928, 137, 168-179).

4. ANITSCHKOW S.-W. et ORNATSKI W.-W. — Die wirkung des Blutgerinnungsprozesses auf die Kontraktionen des isolierten Darmes und seine Adrenalinreaktion. (*Z. ges. exp. Med.*, 1925, 44, 622-634).

5. BAUDOIN A., BENARD H., LEWIN J. et SALLET J. — Injections intraveineuses lentes et continues d'adrénaline. Action sur la glycémie selon les doses injectées. (*C. R. Soc. Biol.* 1935, 118, 529-531).

6. BAUDOIN A., BENARD H., LEWIN J. et SALLET J. — Injections intraveineuses et intra-artérielles, lentes et continues d'adrénaline. Action sur la pression artérielle. (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, 119, 73-76).

7. BENNATI D., GAUTRELET J. et HALPERN N. — Influence de l'hypotension sur la sécrétion d'une surrénale greffée au cou. (*C. R. Soc. Biol.*, 1930, 104, 752-755).

8. BORBERG N.-C. — Das chromaffine Gewebe - Nebennieren untersuchungen - II - (*Skand. Arch. Phys.*, 1913, 28, 90-163).

9. BRAUCH F., HURST BROWN W. et REIN H. — Uber Funktionnelle Bedeutung der Niebennieren in dem Gesamten Kreislauf. (*Z. Biol.*, 1935, 96, 40-59).

10. BRULL L. — Nouvelle méthode pour l'étude des fonctions du rein. L'anastomose simultanée de la circulation rénale avec la circulation carotido-jugulaire des deux donneurs. (*C. R. Soc. Biol.*, 1931, 107, 248-249).

11. BULBRING E. et BURN J.-H. — An action of adrenaline on transmission in sympathetic ganglia, which may play a part in schock. (*J. Physiology*, 1942, 101, 289-303).

12. BULBRING E., BURN J.-H. et DE ELIO F.-J. — The secretion of adrenaline from the perfused suprarenal gland. (*J. Physiology*, 1948, 107, 222-232).

13. CANON W.-B. et LA PAZ D. — Emotional stimulation of adrenal secretion. (*Amer. J. Physiol.*, 1911, 28, 64).

14. DUMONT J. — Ischémie complète de la surrénale transplantée et sécrétion d'adrénaline. (*C. R. Soc. Biol.*, 1947, 141, 1282).

15. EHRMANN R. — Ueber eine Physiologische Werbestimmung des Adrenalins und seinen Nachweiss im Blut. (*Arch. Hyg., Ber.*, 1905, 53, 97-117).

16. ELLIOT T.-R. — The control of the suprarenal glands by the splanchnic nerves. (*J. Physiology*, 1912, 44, 374-409).

17. ELLIOT T.-R. — The innervation of the adrenal glands. (*J. Physiology*, 1913, 46, 285-290).

18. EWINS A.-J. — Some colour reactions of adrenaline and allied bases. (*J. Physiology,* 1910, 40, 317-326).

19. FELDBERG W. — The action of bee venom, cobra venom and lysolecthin on the adrenal medulla. (*J. Physiology,* 1940, 99, 104-118).

20. FOLLIN O., CANNON W.-B. et DENIS W. — A new colorimetric method for the determination of epinephrine. (*J. Biol. Chem.,* 1913, 13, 477-483).

21. FRAENKEL S. et ALLERS R. — Ueber eine neüe charakteristische Adrenalinreaktion. (*Biochem. Z.,* 1909, 18, 40-43).

22. GAYET R. et GUILLAUMIE M. — Présentation d'un hémorhéomètre constitué avec des segments vasculaires. (*C. R. Soc. Biol.,* 1930, 103, 1102-1106).

23. GLEY E. et QUINQUAUD A. — Expérience susceptible de démontrer l'action physiologique du sang surrénal. (*C. R. Soc. Biol.,* 1923, 88, 1121-1123).

24. HERMANN H. — La théorie de la transmission humorale de l'excitation nerveuse. Examen de sa validité sur la glande médullo-surrénale. (*La Médecine,* Septembre 1938).

25. HERMANN H. — Quelques acquisitions récentes relatives à la physiologie de l'adrénalino-sécrétion. (*J. Suisse Med.,* 1948, 1, 10).

26. HERMANN H., JOURDAN F., MORIN G., VIAL J. et CORNUT P. — Etude expérimentale de la glande médullo-surrénale en fonctionnement autonome. (*Rev. franç. Endocrinologie,* 1938, 16, 81-123).

27. HEYMANS C. — Sur la régulation réflexe du tonus vaso-moteur et de l'adrénalino-sécrétion en rapport avec la pression artérielle. (*C. R. Soc. Biol.,* 1929, 100, 765-767).

28. HOUSSAY B.-A. et MOLINELLI E.-A. — Accion de diversas substancias sobre la secretion de adrenalina. (*Rev. Soc. Arg. Biol.*, 1925, 8, 641).

29. HOUSSAY B.-A. et MOLINELLI E.-A. — Décharge d'adrénaline par injection directe de substances dans la médullaire surrénale. (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, 93, 1133-1134).

30. HOUSSAY B.-A. et MOLINELLI E.-A. — Adrenal discharge produced by drugs injected into the adrenal. (*Amer. J. Physiol.*, 1926, 77, 184-191).

31. HOUSSAY B.-A. et MOLINELLI E.-A. — Décharge d'adrénaline d'une surrénale anastomosée aux vaisseaux du cou. (*C.R. Soc. Biol.*, 1927, 97, 1311-1312).

32. KASUTOKI TAKENAGA. — Gefässereaktionem und Adrenalinbildung der isolierten Nebenniere. (*Arch. ges. Physiol.*, 1924, 205, 284-292).

33. KURIYAMA SHIGENOBU. — The adrenale in relation to carbohydrate metabolism - III - The epinephrine content of the adrenal in various experimental conditions. (*J. Biol. Chem.*, 1918, 34, 299-319).

34. MALMEJAC J. — Sur la physiologie des glandes surrénales. Etude à l'aide d'une technique de « surrénale irriguée in situ ». (*Algérie Méd.*, 1951, 2, 625-652).

35. MALMEJAC J. et CHARDON G. — Complexité du déterminisme des modifications de l'adrénalinosécrétion déclenchées par une injection intraveineuse d'adrénaline. (*C. R. Soc. Biol.*, 1950, 144, 269-270).

36. MALMEJAC J. et CHARDON G. — Indépendance relative de la sécrétion d'adrénaline et de la vas-

cularisation médullo-surrénale. (*C. R. Soc. Biol.*, 1950, 144, 1153-1155).

37. MALMEJAC J. et CHARDON G. — Réactions vasomotrices réflexes d'origine aortico-surrénale. (*C.R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 1148-1151).

38. MALMEJAC J., CHARDON G. et CRUCK S. — Influence de l'adrénaline sur la transmission synaptique ganglionnaire. (*C.R. Soc. Biol.*, 1941, 145, 1175-1176).

39. MALMEJAC J., CHARDON G. et GROSS A. — Influence de l'excitation centrifuge d'un nerf grand splanchnique sur l'irrigation de la glande surrénale. (*C. R. Soc. Biol.*, 1950, 144, 1041-1042).

40. MALMEJAC J., CHARDON G. et NEVERRE G. — Influence de l'adrénaline sur les réactions adrénalino-sécrétrices déclenchées par l'anoxie. (*C. R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 1526-1527).

41. MALMEJAC J., CHARDON G. et NEVERRE G. — Effets d'une injection intra-veineuse d'adrénaline sur la sécrétion et la vascularisation de la glande surrénale. (*J. Physiologie*, 1950, 42, 656-658).

42. MALMEJAC J., CHARDON G. et NEVERRE G. — Injection continue d'adrénaline et réactions adrénalino-sécrétrices d'origine centrale à l'anoxie. Localisation de l'action de l'hormone de la médullo-surrénale. (*C. R. Soc. Biol.*, 1950, 144, 518-522).

43. MALMEJAC J., CHARDON G. et NEVERRE G. — Localisation de l'action d'un synaptolytique (tétra-éthyl-bromure d'ammonium) sur le système adrénalino-sécréteur. (*C.R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 701-704).

44. MALMEJAC J., CHARDON G. et NEVERRE G. — Adrénalinémie physiologique et excitabilité du

Soc. Biol., 1951, 145, 1172-1174).
système neuro-glandulaire médullo-surrénal. (*C.R.*

45. MALMEJAC J., CRUCK S. et JEANNOEL G. — Analyse des mécanismes d'action de certains alcaloïdes — nicotine et cytisine — sur la sécrétion surrénale d'adrénaline. (*C. R. Soc. Biol.*, 1950, 144, 265-268).

46. MALMEJAC J. et DONNET V. — Sur les variations de la glycémie en cours d'injections intra-veineuses continues de petites doses d'adrénaline. (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, 119, 734-736).

47. MALMEJAC J., DONNET V. et DESANTI E. — Injection continue d'adrénaline et adrénalino-sécrétion. (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, 119, 1152-1155).

48. MALMEJAC J., DONNET V. et DESANTI E. — Sur un des mécanismes par lequel une injection continue d'adrénaline réduit l'adrénalino-sécrétion. (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, 119, 1155-1157).

49. MALMEJAC J., GROSS A. et NEVERRE G. — Etude expérimentale chez le chien de l'activité des ganglions du plexus solaire « irrigués in situ ». (*C.R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 1142-1145).

50. MALMEJAC J. et NEVERRE G. — Surrénale irriguée et incompatibilité sanguine. (*C. R. Soc. Biol.*, 1950, 144, 526-528).

51. MALMEJAC J., NEVERRE G. et GROSS A. — Technique de la surrénale irriguée « in situ ». (*C. R. Soc. Biol.*, 1950, 144, 261-264).

52. MALMEJAC J., NEVERRE G. et GROSS A. — Action de l'ésérine localisée aux ganglions du plexus solaire et à la glande surrénale. (*C.R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 1145-1147).

53. MARRAZZI A.-S. — Adrenergic inhibition at sympathetic synapses. (*Amer. J. Physiol.*, 1939, 127, 738-744).

54. MULON P. — Sur une réaction de l'adrénaline « in vitro ». Son application à l'étude des surrénales. (*C. R. Soc. Biol.*, 1904, 56, 113-115).

55. NEVERRE G. et RAMBERT R. — Mesure automatique d'un débit veineux. Application au cas particulier de la surrénale. (*C.R. Soc. Biol.*, 1951, 145, 1289-1291).

56. SAWITCH V.-V. et TONKIKH A.-V. — Influence de l'adrénaline sur la sécrétion surrénale. (*Roussky physiologuitchevsky Journal*, 1923, 243-254. — *Cité in J. Physiol. Path. gén.*, 1924, 22, 694).

57. SCHAFER E.-S. — The endocrine organs. (*London*, 1924. 2e Edition, p. 139).

58. SCHKAWERA G.-L. et KUSNETSOW A.-I. — Versuche an isolierten Nebennieren. (*Z. ges. exp. Med.*, 1923, 38, 37-66).

59. SCOTT-MACFIE J.-W. — On the question of the direct action of tissue extracts on proto-plasma. (*J. Physiology* 1904, 30, 264-269).

60. STEWART G.-N. et ROGOFF J.-M. — The spontaneous liberation of epinephrine from the adrenals. (*J. Pharmacol.*, 1916, 8, 479-524).

61. TOURNADE A. — Etude physiologique des capsules surrénale. (*In « Traité de physiologie normale et pathologique »*. Tome IV, p. 554).

62. TOURNADE A. — De l'action de l'adrénaline sur l'adrénalino-sécrétion. (*C. R. Soc. Biol.*, 1932, 109, 114-116).

63. TOURNADE A. et CHABROL M. — Effet des variations de la pression artérielle sur la sécrétion de l'adrénaline. (*C. R. Soc. Biol.*, 1925, 93, 934-936).

64. TOURNADE A. et CHABROL M. — Dissociation expérimentale des effets vaso-constricteurs et adréna-

lino-sécréteurs de l'excitation splanchnique. (*C.R. Soc. Biol.*, 1921, 95, 651-654).

65. TOURNADE A. et CHABROL M. — La contraction de la rate par excitation du splanchnique relève d'un double mécanisme nerveux et adrénalinique. (*C. R. Soc. Biol.*, 1924, 92, 835-838).

66. TOURNADE A. et CHABROL M. — L'adrénaline en injection intra-veineuse, stimule-t-elle l'adrénalino-sécrétion ? (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, 94, 535-537).

67. TOURNADE A. et CHABROL M. — Intervention synergique des réactions adrénalino-sécrétoires et neuro-vasculaires dans la correction des troubles de la pression artérielle. (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, 94, 1080).

68. TOURNADE A. et MALMEJAC J. — De l'action vasodilatatrice centrale de l'adrénaline. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, 113, 163-166).

69. TOURNADE A. et MALMEJAC J. — Des effets vasodilatateurs qu'engendre, au niveau de la circulation périphérique (musculaire et rénale), l'action strictement centrale de l'adrénaline. (*C. R. Soc. Biol.*, 1933, 114, 1247-1250).

70. TRENDELENBURG P . — Die Adrenalinsekretion under normalen und gestörten Bedingungen. (*Ergebn. Physiol.*, 1923, 21, 501-557).

71. VULPIAN A. — Note sur quelques réaction propres à la substance des capsules surrénales. (*C. R. Acad. Sci.*, 1856, 43, 663).

72. ZANFROGNINI A. — Sur une nouvelle réaction colorée de l'adrénaline et sur ses applications. (*Arch. ital. Biol.*, 1910, 53, 29-37).

Table des Matières

Pages

Introduction 13

CHAPITRE I. — Historique 17

I. — *Les méthodes utilisées* 17

II. — *Les faits établis* 28

a) — L'adrénaline intensifie l'adrénalino-sécrétion 29

b) — L'adrénaline est sans effet sur l'adrénalino-sécrétion 30

c) — L'adrénaline réduit l'adrénalino-sécrétion 31

CHAPITRE II. — Recherches Expérimentales .. 37

A) *Technique de la surrénale irriguée «in situ »* 37

B) *Enquête expérimentale* 54

1°) — Réduction de l'adrénalino-sécrétion par injection endo-veineuse d'adrénaline 54

2°) — L'adrénaline par son action directe sur la glande surrénale augmente l'adrénalino-sécrétion 69

a) — Rôle de l'hypertension artérielle. Discussion de ses effets directs éventuels sur la sécrétion d'adrénaline 70

PAGES

b) — Action vaso-motrice locale de l'adrénaline 72

c) — Passage éventuel d'adrénaline injectée au travers de la surrénale 75

3°) — Etude analytique de l'action glandulaire périphérique de l'adrénaline sur l'adrénalino-sécrétion 78

a) — L'action favorisante périphérique de l'adrénaline s'exerce surtout sur une glande à innervation intacte 79

b) — L'adrénaline en circulation augmente à la périphérie l'excitabilité du système adrénalino-sécréteur 82

c) — Discussion sur le mécanisme direct d'action de l'adrénaline sur l'activité de la médullo-surrénale 85

d) — Adrénalinémie et physiologique adrénalino-sécrétion 94

C) *Interprétation générale des résultats rapportés* 97

Conclusions Générales 102

Bibliographie 105

Vu :

Le Président de Thèse :

MALMEJAC.

Vu :

Le Doyen :

SARROUY.

Vu et permis d'imprimer.

Le Recteur :

GAU.

IMPRIMERIE NORD-AFRICAINE — ALGER